

Wirkungen und Nebenwirkungen der Antioxidantien

Vitamin C und E in der Schwangerschaft

Systemische Übersichtsarbeit

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Carolin von Edlinger
geboren am 25.07.1992 in Schweinfurt

Gutachter

1. Prof. Dr. Udo Market (Klinik für Geburtsmedizin, Jena)
2. PD. Dr. Christine Hipler (Hautklinik, Jena)
3. Priv.-Doz. Dr. med. Arrigo Fruscalzo (Klinik für Gynäkologie, Ahlen)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 08.01.2018

Tag des 3. Staatsexamens: 14./15.11.2018

Abkürzungsverzeichnis

ALP	alkalischen Phosphatase
As	Arsen
AST	Aspartat Aminotransferase
CBMC	mononuklearen Zellen im Nabelschnurblut (engl. cord blood mononuclear cell)
Con A	Concanavalin A
d	Tag (engl. day)
DM	Diabetes mellitus
GPx	Gluthation Peroxidase
GSH	Gluthation
GSSG	oxidierte Form von Gluthation
IFN- γ	Interferon γ
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
i.m.	intramuskulär
iOAT	idiopathische Oligoasthenoteratozoospermie
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung (engl. Intrauterine growth restriction)
LCT	Lambda-Cyhalothrin
LJ	Lebensjahr
MAPK	MAP-Kinase (engl. mitogen-activated protein kinase)
MDA	Malondialdehyd

- Abkürzungsverzeichnis -

mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mRNA	engl. messenger RNA
NAC	N-Acetylcystein
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OVA	Ovalbumin
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAH	Polycystische Aromatische Kohlenwasserstoffe (engl. Polycyclic aromatic hydrocarbons)
PHA	Phytohemagglutinin
PE	Präeklampsie
PI3	Parainfluenzavirus Typ 3
PRV	Pseudorabies Virus
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. polyunsaturated fatty acids)
RCT	Randomisierte Placebo-kontrollierte Studie
SCC	Anzahl somatischer Zellen (engl. somatic cell count)
SCI	Rückenmarksverletzungen (engl. Spinal cord injury)
SCX	Rückenmarksdurchtrennung (engl. spinal cord transection)
SIDS	Plötzlicher Kindstod (engl. sudden infant death syndrome)
SNP	Single nucleotide polymorphism
SOD	Superoxid Dismutase
SSW	Schwangerschaftswoche
TBARS	Thiobarbitursäure reaktive Substanz
TLR	Toll like Rezeptor

- Abkürzungsverzeichnis -

TNF	Tumornekrosefaktor
u-PA	Urokinase Plasminogen Aktivator

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Antioxidantien	3
2.1.1. Chemische Grundlagen	3
2.1.2. Reaktive Sauerstoffspezies	4
2.1.3. Körpereigenes enzymatisches Abwehrsystem für Oxidantien	10
2.1.4. Substanzen der nicht-enzymatischen Abwehr	11
2.2. Schwangerschaft	20
2.2.1. Grundlegende Vorgänge und zeitliche Einteilung	20
2.2.2. Plazenta	21
2.2.3. Reproduktionsimmunologie.....	22
2.2.4. Veränderter Sauerstoffbedarf in der Schwangerschaft	22
2.3. Wichtige Störungen der Reproduktion	24
2.3.1. Fertilitätsstörung	24
2.3.2. Infektionen während der Schwangerschaft	26
2.3.3. Konsum von Genussmitteln	26
2.3.4. Präeklampsie	29
2.3.5. Frühgeburten	30
3. Ziel der Arbeit	32
4. Methodik	34
5. Ergebnisse	37
5.1. Vitamin C	37
5.1.1. Fertilitätsstörung beim Mann	37
5.1.2. Fertilitätsstörung bei der Frau	41
5.1.3. Infektiöse Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft	43
5.1.4. Effekt auf Organsysteme des Fetus	44

- Inhaltsverzeichnis -

5.1.5. Nikotinabusus während der Schwangerschaft	48
5.1.6. Alkoholabusus während der Schwangerschaft	53
5.1.7. Präeklampsie	55
5.1.8. Frühgeburtenrate	62
5.1.9. Effekte maternaler Einnahme auf Geburt und Kleinkindentwicklung	66
5.2. Vitamin E	70
5.2.1. Fertilitätsstörung beim Mann	70
5.2.2. Präeklampsie	76
5.2.3. Immundefizienz schwangerer Frauen	80
5.2.4. Frühgeburtenrate	82
5.2.5. Immunsystem von Neugeborenen und Kleinkindern	84
6. Diskussion und Schlussfolgerung	93
6.1. Vitamin C	93
6.1.1. Vitamin C und Fertilitätsstörungen beim Mann	93
6.1.2. Vitamin C und Fertilitätsstörungen bei der Frau	95
6.1.3. Vitamin C und maternale Infektionen während der Schwangerschaft ...	96
6.1.4. Vitamin C und Entwicklung fetaler Organsysteme	97
6.1.5. Vitamin C und Nikotinabusus während der Schwangerschaft	99
6.1.6. Vitamin C und Alkoholabusus während der Schwangerschaft	101
6.1.7. Vitamin C und Präeklampsie	101
6.1.8. Vitamin C und Frühgeburtenrate	104
6.1.9. Effekte maternaler Einnahme von Vitamin C auf Geburt und Kleinkindentwicklung	106
6.2. Vitamin E	107
6.2.1. Vitamin E und Fertilitätsstörungen beim Mann	107
6.2.2. Vitamin E und Präeklampsie	108
6.2.3. Vitamin E und Immundefizienz bei schwangeren Frauen	109
6.2.4. Vitamin E und Frühgeburtenrate	110
6.2.5. Vitamin E und das Immunsystem bei Neugeborenen und Kleinkindern	111

- Inhaltsverzeichnis -

7. Empfehlung und Leitfaden	114
7.1. Empfehlung für Ärzte	114
7.1.1. Vitamin C	114
7.1.2. Vitamin E.....	117
7.2. Praktische Hinweise für Schwangere und Patienten mit Kinderwunsch	119
8. Literatur	123
9. Anhang	136
Abbildungsverzeichnis	136
Tabellenverzeichnis	137
Lebenslauf	139
Danksagung	140
Copyright	141
Ehrenwörtliche Erklärung	142

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Vitamin C und E sind leicht zugängliche Substanzen, und dennoch finden sie in der Medizin eher selten Anwendung. Dies liegt auch an der eher geringen Informationslage für Ärzte. Diese Arbeit soll die möglichen Einsatzgebiete von Vitamin C und E im Bereich von Schwangerschaft, Reproduktion und Beeinflussung der kindlichen Gesundheit durch Einnahme dieser Vitamine während der Schwangerschaft auf der aktuellen Forschung basierend herausarbeiten. Hierzu soll das Thema Schwangerschaft und Reproduktion in relevante Unterbereiche gegliedert und spezifisch betrachtet werden, um daraus einen detaillierten Überblick zu gewinnen.

Methodik: Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systemische Übersichtsarbeit. In die Arbeit wurden Studien der medizinischen Literaturplattform *Pubmed* einbezogen, die dann nach Erscheinungsjahr, Studienteilnehmern, Teilnehmeranzahl sowie den Evidenzkriterien des Center for Evidence Based Medicine Oxford evaluiert und diskutiert wurden. Insgesamt sind in die Arbeit ca. 250 Studien einbezogen.

Ergebnisse: Die Wirkung von Vitamin C und E auf die verschiedenen untersuchten Bereiche in Reproduktion, Schwangerschaft und Beeinflussung der kindlichen Gesundheit durch deren Einnahme während der Schwangerschaft lässt sich nach aktueller Studienlage in nachweislich positive Wirkung, nicht gesicherte Wirkung bzw. ambivalente Studienlage oder keine nachweisbare Wirkung einteilen.

Vitamin C zeigt eine evidente Wirkung bei männlichen Fertilitätsstörungen sowie bei Nikotinabusus oder Alkoholabusus während der Schwangerschaft. Eine Vitamin C-Defizienz während der Schwangerschaft führt nachweislich zu Schädigung fetaler Organsysteme. Es zeigt sich zudem eine evidente Verbesserung von Geburtsparametern sowie der Kleinkindentwicklung durch Einnahme von Vitamin C während der Schwangerschaft. Vitamin E allein zeigt nach aktueller Studienlage eine gesichert positive Beeinflussung auf männliche Fertilitätsstörungen. Auch in der Vorbeugung von Asthma im Kindesalter zeigt maternale Supplementation während der Schwangerschaft einen gesicherten positiven Effekt.

Des Weiteren sind Bereiche vorhanden, bei denen die therapeutische Wirkung bei ambivalenter oder geringer Studiensituation zwar möglich, aber nicht gesichert ist. Für Vitamin C ist dies der Fall bei der Prävention und Behandlung von Präeklampsie allein, sowie bei der kombinierten Supplementation mit Vitamin E zur Therapie der Präeklampsie. Weiterhin ist die positive Beeinflussung von Fertilitätsstörungen beim Mann durch Gabe von Vitamin C in Dosierungen unter 1mg, kombiniert mit Vitamin E und CoenzymQ, nicht gesichert. Auch bei weiblichen Fertilitätsstörungen, Prävention und Behandlung maternaler Infektionen während der Schwangerschaft sowie in Kombination mit Vitamin E bei der Therapie von Präeklampsie und der Vorbeugung bei Gefahr von Frühgeburten hat Vitamin C einen möglichen, aber aktuell nicht evident gesicherten Effekt. Vitamin E hat möglicherweise durch Verbesserung der zellulären sowie humoralen Immunantwort einen therapeutischen Effekt auf die Immundefunktion Schwangerer. Zudem zeigt sich eine mögliche, aber nicht evidente präventive Wirkung auf die Frühgeburtenrate, sowie auf die Prävalenz von Allergien im Kindesalter bei Einnahme von Vitamin E während der Schwangerschaft.

Nicht wirksam zeigt sich Vitamin C alleine sowie kombiniert mit Vitamin E zur Vorbeugung einer Frühgeburt sowie kombiniert mit Vitamin E in der Prävention der Präeklampsie. Zudem kann in Kombination mit Vitamin E in hochdosierter Gabe von über 1mg keine Wirkung auf männliche Fertilitätsstörungen nachgewiesen werden. Die Einnahme von Vitamin E zeigt nachweislich keinen therapeutisch anwendbaren Effekt auf die Prävention und Kuration von Präeklampsie.

Schlussfolgerung: Vitamin C und E zeigen sich in einigen Bereichen in Schwangerschaft, Reproduktion sowie Beeinflussung der kindlichen Gesundheit durch Einnahme während der Schwangerschaft therapeutisch einsetzbar und sollten vermehrt Beachtung und Anwendung in der Medizin finden. In einigen Gebieten zeigt sich dagegen keine Wirkung. Zudem zeigen sich manche Bereiche, in denen die Wirkung ambivalent erscheint oder die Forschungssituation unzureichend ist. Insgesamt stellen Vitamin C und E zwei Substanzen dar, deren therapeutisches Potenzial im Bereich der Schwangerschaft noch lange nicht ausgeschöpft ist, und deren positive Wirkungen die Medizin in einigen Bereichen verbessern und ergänzen können.

2. Einleitung

2.1. Antioxidantien

2.1.1. Chemische Grundlagen

2.1.1.1. Aufbau von Elementen

Chemisch gesehen bestehen Atome aus drei Arten von Teilchen: Protonen, Neutronen und Elektronen. Elektronen haben eine negative Ladung, Protonen eine positive und Neutronen weisen keine Ladung auf. Da jedes Atom die gleiche Anzahl von Protonen und Neutronen besitzt, ist es insgesamt neutral geladen (Harkins 1929, Harkins 1933). Zwar gibt es noch weitere Bestandteile, diese sind auf chemischer Ebene aber nicht von Belang, da sie sich vom bisherigen Standpunkt der Wissenschaft aus betrachtet, nicht auf chemische Reaktionen auswirken (Brown et al. 2011).

Weiter aufgegliedert sind Protonen und Neutronen im Kern zu finden, während sich Elektronen weiter außerhalb im Atom befinden, und dort weitaus mehr Raum einnehmen können als die Bestandteile des Kerns. Aufgrund ihrer gegensätzlichen elektrischen Ladung ziehen sich Elektronen und Protonen an (Harkins 1929, Harkins 1933).

Die Elektronen verteilen sich mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten im Raum um den Kern. Die Verteilung der Elektronendichte im Raum wird als Orbital bezeichnet (Brown et al. 2011). Je weiter ein Elektron vom Kern entfernt ist, desto größer ist aufgrund der Anziehung des Protons im Kern auch dessen Energie (Eyring et al. 1958). Haben Elektronen die gleiche Wahrscheinlichkeitsdichte des Orbitals sind sie der gleichen Elektronenschale zugehörig (Brown et al. 2011).

Die Elektronen mit der größten Energie, also die vom Kern aus betrachtet am weitesten außenliegenden Elektronen, werden als Valenzelektronen bezeichnet. Sie befinden sich auf der äußersten Elektronenschale und können chemische Bindungen eingehen. Gehen zwei Atome eine chemische Bindung ein, so nennt man diese Molekül (Brown et al. 2011).

Für diese äußerste Schale gilt folgende Regel: „Atome neigen zur Aufnahme, Abgabe, Teilung von Elektronen, bis sie von acht Valenzelektronen umgeben sind“. Diese bezeichnet man als Oktettregel (Brown et al. 2011).

2.1.1.2. Oxidation und Reduktion

Je nach Anzahl der Valenzelektronen können Atome schwer oder relativ leicht Elektronen aufnehmen oder abgeben. Geschieht ein Übertritt eines Elektrons, so entstehen geladene Atome: Ionen. Gibt das Atom ein Elektron ab, so hat es fortan eine positive Ladung, es wird jetzt als Kation bezeichnet. Nimmt es dagegen ein Elektron auf wird es zum Anion (Brown et al. 2011).

Kommt es zwischen zwei Verbindungen zum Austausch von Elektronen, so spricht man von einer Redoxreaktion. Diese besteht stets aus zwei Teilen: Oxidation und Reduktion. „Die Abgabe von Elektronen durch eine Substanz wird als Oxidation bezeichnet“ und „Die Aufnahme von Elektronen durch eine Substanz wird als Reduktion bezeichnet“. Abnahme und Aufgabe geschehen dabei immer gleichzeitig (Brown et al. 2011).

2.1.2. Reaktive Sauerstoffspezies

2.1.2.1. Grundlagen

Als Radikale werden Moleküle bezeichnet, deren äußerste Hülle über mindestens ein ungepaartes Elektron verfügt. Handelt es sich bei dem Radikal um eine Sauerstoffverbindung, so ist die Rede von reaktiven Sauerstoffverbindungen bzw. reaktiven Sauerstoffspezies (im Folgenden ROS) (Schmidt et al. 2007).

Es ist eine große Anzahl an ROS bekannt. Die in Tab.1 genannten Radikale spielen im menschlichen Organismus eine entscheidende Rolle.

Tabelle 1: Wichtige ROS im Menschlichen Körper (Schmidt et al. 2007)

Formelzeichen	Benennung	Entstehung
O_2^-	Superoxidanion	$O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$
H_2O_2	Wasserstoffperoxid	$O_2 + 2e^- \rightarrow H_2O_2$
OH^\cdot	Hydroxylradikal	$H_2O_2 + O_2^- \rightarrow O_2 + OH^- + OH^\cdot$

Auch O_2

weist zwei ungepaarte Elektronen auf, tendiert also dazu, weitere Elektronen aufzunehmen (Schmidt et al. 2007). Aufgrund seines Triplettzustandes wirkt es gegenüber bioorganischen Molekülen aber nur schwach oxidativ (Schenk 2013).

Die Aufnahme von Elektronen wird durch Metallionen katalysiert (Schmidt et al. 2007).

2.1.2.2. Entstehungswege wichtiger ROS

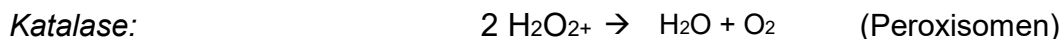
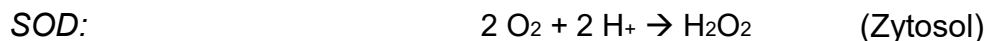
Superoxidanionen

Superoxidanionen entstehen vorwiegend auf dem physiologischen Weg der Atmungskette. Zu erheblich kleinerem Anteil entstehen Superoxidanionen zudem in Leukozyten und Endothelzellen durch die NAD(P)H-Oxidase. Bei Entzündung oder Sauerstoffmangel kann zudem die Xantin-Dehydrogenase (ein Enzym des Harnsäure-Stoffwechsels) zur Xantinoxidase umgewandelt werden, die dann eine weitere Quelle für Superoxidanionen darstellt (Schmidt et al. 2007).

Wasserstoffperoxid

Wasserstoffperoxid wiederum entsteht auf anderen Wegen: Die Superoxiddismutase (im Folgenden SOD), ein antioxidatives Schutzenzym, verbindet intrazellulär zwei Superoxidanionen mit zwei Protonen. In Peroxisomen gibt es die Möglichkeit des weiteren Abbaus: die Katalase setzt hier H_2O_2 zu H_2O und O_2 um (Schmidt et al. 2007).

Reaktionen:



(Schmidt et al. 2007)

Hydroxylradikale

Des Weiteren wird die Entstehung von Hydroxylradikalen betrachtet, der dritten wichtigen Gruppe von ROS im menschlichen Körper. Hydroxylradikale entstehen in vivo unter hypoxischen Bedingungen. Dies geschieht in Präsenz von Hydrogenperoxid und Eisen Ionen in der Haber-Weiss-Reaktion, welche unter zwei 5

Teilschritten abläuft: Reduktion von Eisen-Ionen und der Fenton-Reaktion (Lipinski 2011).

2.1.2.3. Physiologische Wirkung von ROS

ROS stellen in geringen Konzentrationen wichtige Signalmoleküle dar: so erleichtern sie u.a. die Phosphorylierung des Insulinrezeptors, wodurch vermehrt Aktivierung spezifischer Transkriptionsfaktoren wie NFκB ausgelöst wird (Schmidt et al. 2007).

2.1.2.4. Pathologische Wirkung von ROS

Schädigende Wirkung erlangen ROS erst unter oxidativem Stress (Schek 2013). Dieser ist definiert als Imbalance zwischen prooxidativen und antioxidativ wirksamen Faktoren, welche zu geweblichen und zellulären Schäden führt (Lorenzoni et al. 2013). Dies bedeutet, dass quantitativ mehr Sauerstoffradikale im Körper entstehen bzw. aufgenommen werden, als der Körper enzymatisch und durch vorhandene Antioxidantien eliminieren kann (Schek 2013). Sind vermehrt Radikale im Körper vorhanden, so kann es zudem zu Radikalkettenreaktionen kommen, da Radikale die Entstehung weiterer Radikale begünstigen (Schmidt et al. 2007).

Durch oxidativen Stress kommt es im menschlichen Körper zur Schädigung zellulärer und extrazellulärer Makromoleküle, was zu pathologischen Vorgängen auf mehreren Ebenen führt (Schmidt et al. 2007).

Die Orte möglicher Schädigung durch ROS sollen in Tab.2 veranschaulicht werden.

Besonders gefährdet für oxidativen Stress ist im menschlichen Körper vor allem ein Organ: das Gehirn. Etwa 20% des im Organismus verfügbaren Sauerstoffes werden hier verbraucht, während die Schutzmechanismen gegen zwangsläufig entstehende Sauerstoffradikale weitaus geringer sind als in anderen Bereichen des Körpers. So wird das Gehirn besonders anfällig für Schädigungen durch freie Radikale. Manche giftigen Stoffe wie Ethanol können diese Gefährdung zusätzlich erhöhen (Augustyniak et al. 2005).

Tabelle 2: Pathologische Wirkungsorte von ROS bei oxidativem Stress (Schmidt et al. 2007)

Schädigungsort	Auswirkung
Enzymhemmung	Hemmung von Enzymen wie Ribonuklease und Aconitase kann zu verminderter DNA-Synthese sowie Störungen im Citratzyklus führen und somit zelltoxisch wirken.
Lipidperoxidation	Durch Peroxidation ungesättigter Fettsäuren kommt es zu einer Kettenreaktion mit immer neuen Peroxidationen, welche Fluidität der Membran sowie die Aktivität membranständiger Transportproteine verändert wodurch die Membranpermeabilität steigt und proteinschädigende toxische Endprodukte entstehen. Es kommt zu sinkender Erregbarkeit und Transportleistung der Zelle.
Proteinmodifikation	Durch den Aufbruch von Peptidketten kommt es zu einer Vielzahl an oxidativen Proteinmodifikationen, wodurch partiell entfaltete Proteine entstehen und es zum Anstieg der Hydrophobizität kommt. Eine direkte Reparatur ist außer bei Disulfiden und Sulfoxiden nicht möglich, weshalb es zur Verstoffwechselung der Proteine kommt.
DNA-Schädigung	Es kommt zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen sowie zu Basenmodifikationen der DNA, welche zu Replikations- und Translationsblockaden sowie Fehlpaarungen führen und damit fixierte Mutationen bewirken können.

Die nebeneinander ablaufenden Prozesse der Zellschädigung durch ROS bei oxidativem Stress sind in Abb.1 bildlich dargestellt.

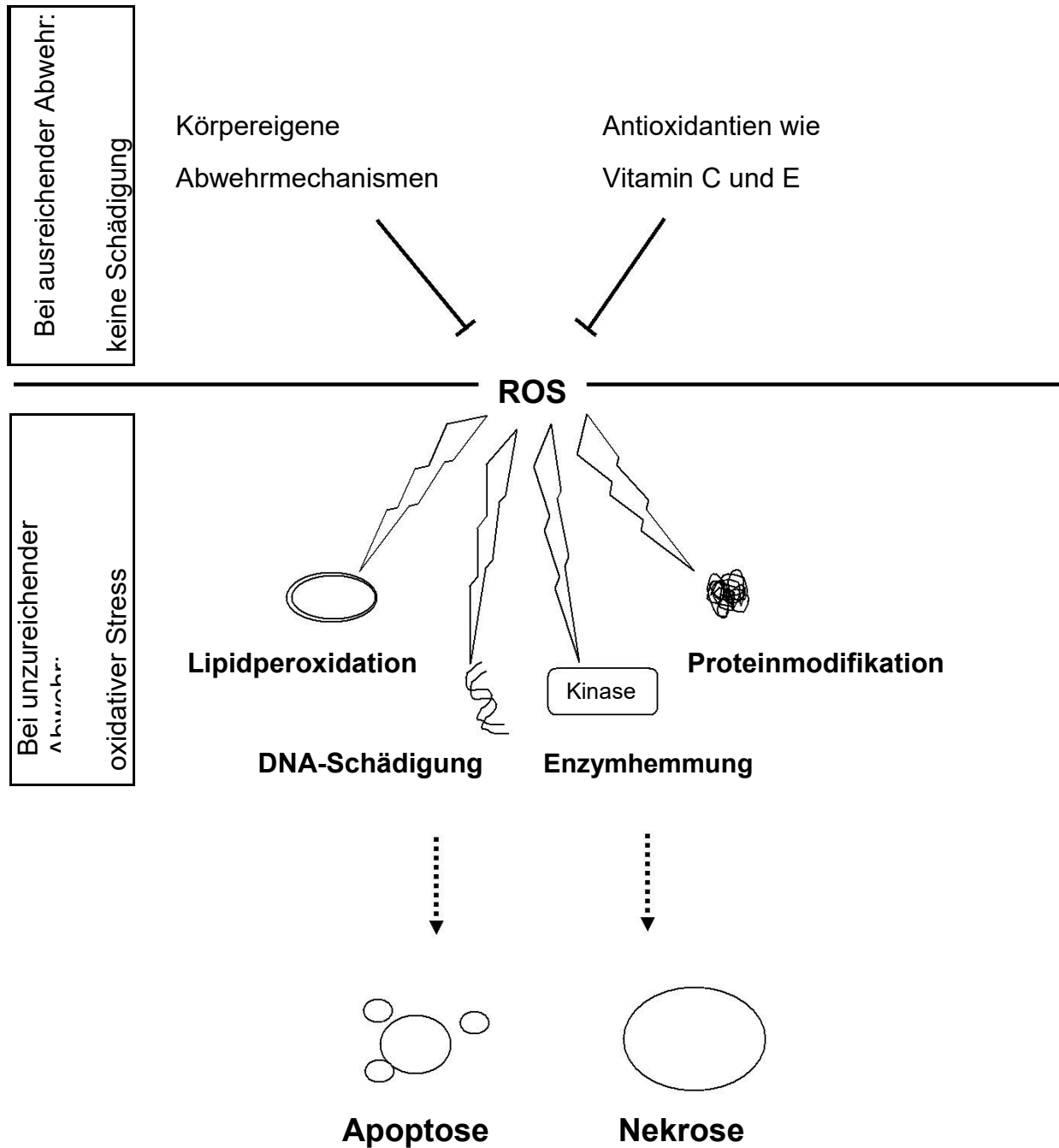


Abbildung 1: Mechanismen der durch oxidativen Stress induzierten Zellschädigung

Durch ROS kommt es bei oxidativem Stress, welcher durch ein Ungleichgewicht an Oxidantien und Antioxidantien entsteht, zu Lipidperoxidation, Enzymhemmung, Proteinschädigung sowie DNA-Schädigungen. Zur Reparatur sind direkte und indirekte Wege vorhanden, die Zelle reagiert zudem mit Ausschüttung von Antioxidantien. Ist die Zelle irreparabel oxidativ geschädigt, so führt dies zu Zelltod durch Apoptose oder Nekrose (nach: (Agarwal et al. 2005)).

2.1.2.5. Vermehrte Bildung von ROS

Die Vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen kann über drei Wege stattfinden: Entzündung, Hypoxie und Reperfusion. Auf diese drei Hauptwege soll im Folgenden eingegangen werden.

Entzündung

Eine Entzündung beschreibt allgemein gesprochen die Reaktion des körperlichen Immunsystems auf einen als körperfremd wahrgenommenen Reiz. Dabei kann das angeborene sowie das adaptive Immunsystem eine Rolle spielen. Zum angeborenen Immunsystem zählen Zellen wie Monozyten, Makrophagen, Mastzellen und alle Arten von Granulozyten. Auch dendritische Zellen, Natürliche Killerzellen sowie das Komplementsystem sind Teile des angeborenen Immunsystems. Zum adaptiven Immunsystem zählen dagegen B- und T-Lymphozyten sowie die Antikörper. Insgesamt besteht eine immunologische Antwort aus vielen verschiedenen Reaktionen, die komplex ineinandergreifen und so einen (physiologisch körperfremden) Stoff abzuwehren versuchen (Schütt und Bröker 2009).

Als Beispiel hierfür kann die Malariainfektion genannt werden. Wie eine Arbeitsstudie der Adekunle Ajasin University Nigeria zeigt, ist bei schwangeren Frauen, die eine Malaria-Infektion erlitten, eine signifikante Erhöhung der Lipidperoxidation sowie erniedrigte Werte von GSH und Vitamin C feststellbar. (Akanbi et al. 2010)

Hypoxie

Als Hypoxie wird im Allgemeinen ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck von $pO_2 < 70\text{mmHg}$ bezeichnet (Pschyrembel 2012). Eine Hypoxie entsteht durch ein Unterangebot an Sauerstoff oder einen gesteigerten Verbrauch (Schmidt et al. 2007).

Reperfusion

Eine Reperfusion nach Durchblutungsstop kann lebensrettend sein. Trotzdem birgt die erneute Durchblutung eines ischämischen Gewebes auch Risiken. Eine Unterbrechung der Durchblutung führt im Gewebe zu Anoxie, was Ischämie hervorruft. Es kommt zu Apoptosen und Nekrosen. Setzt nun die Perfusion erneut ein, kommt es im ischämischen Gewebe vermehrt zur Bildung der Sauerstoffradikale O_2^- und H_2O_2 . Dies führt über eine Erhöhung der Calciumkonzentration zur

Aktivierung verschiedener Enzyme. Zudem kommt es zur Migration von Leukozyten, da durch die Reperfusion Adhäsionsmoleküle im Endothel ansteigen. Die Leukozytenmigration führt ihrerseits durch Bildung eigener ROS zu weiterem Anstieg von oxidativem Stress (Schmidt et al. 2007).

2.1.3. Körpereigenes enzymatisches Abwehrsystem für Oxidantien

Der im Menschen unter physiologischen Bedingungen gebildeten Menge an Sauerstoffradikalen kann der Körper durch Schutzmechanismen effektiv entgegenwirken. Jeder gesunde Mensch verfügt über antioxidativ wirksame Schutzenzyme (wie SOD, Katalase, Peroxidasen), zudem bieten nicht-enzymatische Antioxidantien eine Puffermöglichkeit. Das enzymatische Abwehrsystem bildet einen wichtigen Bestandteil der körperlichen Abwehr von Radikalen (Schmidt et al. 2007). Die wichtigen Enzyme mit dieser Funktion werden in Tab.3 aufgeführt.

Tabelle 3: Antioxidativ wirksame Enzyme

Die Tabelle zeigt die wichtigsten antioxidativen Enzyme im menschlichen Körper, zudem werden deren Abkürzung, Stoffabhängigkeit und katalysierte Reaktion gezeigt (Schenk 2013, Schmidt et al. 2007, Elmadfa und Leitzmann 2004)

Enzym	Abkürzung	Stoffabhängigkeit	Katalysierte Reaktion
Superoxiddismutase	SOD	Kupfer, Mangan, Zink	$2 \text{ O}_2 + 2 \text{ H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
Katalase	/	Eisen	$2 \text{ H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
Gluthationperoxidase	GPx	selenabhängig oder selenunabhängig	$\text{LOOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{LOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$

(Katalysierte Reaktion bei GPx: L=Lipide, GSH=reduzierte Form, GSSG=oxidierte Form)

2.1.4. Substanzen der nicht-enzymatischen Abwehr

Die wichtigsten nicht-enzymatischen Antioxidantien sind folgende: Vitamin C, Vitamin E, Carotinoide, Flavonoide, Ubichinon und Harnsäure (Schenk 2013). Zudem bieten auch Metallbindner, Heat-Shock-Proteine und Gluthation antioxidative Kapazitäten (Schmidt et al. 2007). Da in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von Vitamin C und E betrachtet wird, soll im Folgenden insbesondere auf diese beiden Substanzen eingegangen werden. Weitere Antioxidantien werden danach der Übersicht halber in kurzer Form beschrieben.

2.1.4.1. *Vitamin C*

Entdeckung und Definition

1918 erstmals als Anti-Scorbut-Faktor durch Harden und Zilva beschrieben und 1933 erstmals durch Reichstein synthetisiert, werden heute alle Komponenten mit Wirkung wie Ascorbinsäure als Vitamin C bezeichnet (Harden und Zilva 1918, Reichstein et al. 1933). Darunter zählen v.a. L-Ascorbinsäure sowie L-Dehydroascorbinsäure. Die meisten Tierspezies sind in der Lage, diese Faktoren zu produzieren. Der Mensch ist hierzu allerdings nicht in der Lage, und somit auf Zufuhr von Außen angewiesen (Kasper und Burghardt 2009).

Wirkung im menschlichen Körper

Vitamin C spielt in zahlreichen Stoffwechselwegen eine entscheidende Rolle, u.a. in der Kollagensynthese, der Synthese von Hormonen der Nebenniere, der Resorption von nicht-Häm-Eisen und der Wundheilung (Kasper und Burghardt 2009).

Ascorbinsäure und Dihydroascorbisäure sind zudem in der Lage, ein Redoxsystem zu bilden, welches oxidative Radikale puffern kann. Somit bieten sie Schutz vor Schäden durch freie Radikale und können in optimaler Gewebekonzentration vor Karzinosen, Arteriosklerose, grauem Star etc. Schutz bieten (Kasper und Burghardt 2009).

Vorkommen

Vitamin C ist in großen Mengen in Zitrusfrüchten enthalten. Zudem kommt es in Paprika, Tomaten, Spinat sowie in anderen Obst- und Gemüsesorten vor (Rassow et al. 2008).

Metabolismus

Die Resorption findet im oberen Dünndarm statt, die Menge der Resorption ist dabei dosisabhängig. Je höher die zugeführte Dosis desto niedriger ist die Resorptionsquote. Unabhängig von der Quelle hat Vitamin C immer die gleiche Bioverfügbarkeit. (Kasper und Burghardt 2009). Nach Aufnahme über die Enterozyten ist heute bekannt, dass die SVCT-Kanäle eine wichtige Rolle im Vitamin C-Metabolismus spielen (Harrison et al. 2010).

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kann Vitamin C über die Plazenta zum Feten übertreten: die oxidierte Form wird durch die Plazenta vom zirkulierenden Anteil des Vitamins getrennt und kann dann nach Metabolisierung in reduzierter Form die Plazentaschranke übertreten (Choi und Rose 1989). Wird vermehrt Vitamin C eingenommen, so steigt auch die Vitamin C-Konzentration im Nabelschnurblut (Madruga de Oliveira et al. 2009).

Empfohlene Tagesdosis

Die deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt als empfohlene Tagesdosis in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Schwanger- oder Stillzeit die in Tab.4 aufgelistete Werte an.

Tabelle 4: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin C nach DGE (2015b)

Alter	Vitamin C mg/Tag	
	m	w
Säuglinge ^a		
0 bis unter 4 Monate	20	
4 bis unter 12 Monate	20	
Kinder und Jugendliche		
1 bis unter 4 Jahre	20	
4 bis unter 7 Jahre	30	
7 bis unter 10 Jahre	45	
10 bis unter 13 Jahre	65	
13 bis unter 15 Jahre	85	
15 bis unter 19 Jahre	105	90
Erwachsene ^b		
19 bis unter 25 Jahre	110	95
25 bis unter 51 Jahre	110	95
51 bis unter 65 Jahre	110	95
65 Jahre und älter	110	95
Schwangere ab 4. Monat		105
Stillende		125

^aEs handelt sich um Schätzwerte.

^bRaucher: 155 mg/Tag (Männer) bzw. 135 mg/Tag (Frauen)

Schädigende Wirkung bei überdosierter Einnahme

Bei überdosierter Einnahme kann Vitamin C schädigende Wirkungen entfalten, wie z.B. eine Hemmung des Immunsystems durch herabgesetzte Proliferation der Natürlichen Killerzellen sowie der T- und B-Lymphozyten (Marosz und Chlubek 2014). Zu dieser Thematik bestehen bereits ausführliche Übersichtsarbeiten, wie z.B. die 2014 veröffentlichte Arbeit von Marosz und Chlubek.

Vitamin C Mangel

Starke Vitamin C-Hypovitaminosen führen zu Scorbut oder bei Feten zur Moeller-Barlow-Krankheit. Diese werden heute in westlichen Industrieländern nicht mehr beobachtet. Leichtere Hypovitaminosen gehen mit unspezifischen Beschwerden wie Leistungsminderung, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, verzögerter Wundheilung und

Infektanfälligkeit einher (Kasper und Burghardt 2009). Beim Fetus kann Vitamin C Mangel weitreichende Folgen haben. In Tierexperimenten zeigen sich u.a. Restriktion des Größenwachstums sowie hämatologische und skelettale Abnormalitäten (Schjoldager et al. 2015, Wegger und Palludan 1994). Es sind mehrere Verfahren möglich, um die körperliche Konzentration an Vitamin C zu messen (Hallbach 2011). Dazu zählen spektrophotometrische, enzymatische, chromatographische sowie elektrochemische Analyseverfahren (Liu et al. 1982, Lee et al. 1997, Nagy und Degrell 1989, Senthil Kumar und Sriman Narayanan 2006).

2.1.4.2. *Vitamin E*

Entdeckung und Definition

1936 erstmals durch Emerson, Emerson und Evans isoliert wurde zwei Jahre später erstmals durch Smith die genaue Struktur von Vitamin E beschrieben (Emerson et al. 1936, Smith et al. 1938). Auch fand 1938 die erste Synthese durch Paul Karrer statt (Karrer et al. 1938).

Molekular handelt es sich bei Vitamin E um ein Tocopherol, genauer um mehrere Substanzen der Gruppe der Tocopherole, welche sich im Aufbau nur gering unterscheiden. Die Aktivität variiert dabei stark, abhängig vom Aufbau. Als wichtige Substanzen seien α -, β -, γ -, δ -Tocopherol sowie die Gruppe der Tocotrienole genannt. Deren Synthese findet ausschließlich in Pflanzen statt, der Mensch ist daher auf die äußere Aufnahme angewiesen (Kasper und Burghardt 2009).

Es wird zwischen natürlichen und synthetischen Tocopherolen unterschieden: während die natürliche Form RRR- α -Tocopherol eine starke biologische Aktivität aufweist und stereochemisch einheitlich ist, ist die biologische Aktivität der synthetischen Form im Vergleich zur natürlichen um ein Drittel reduziert. Zudem besteht die synthetische Form aus einem Gemisch aus acht Stereoisomeren die als all-rac- α -Tocopherol bezeichnet werden (Kasper und Burghardt 2009).

Wirkung auf den menschlichen Körper

Die Funktion der Tocopherole ist noch nicht völlig aufgeklärt, bekannt ist aber die stark antioxidative Wirkung des Vitamins, der Schutz vor der Oxidation mehrfach gesättigter Fettsäuren oder Vitamin A bietet (Kasper und Burghardt 2009).

So wurde u. a. beschrieben, dass Vitamin E im Speziellen mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. polyunsaturated fatty acids, im Folgenden PUFA) des Gewebes vor Oxidation schützen kann. Da PUFA in Spermatozoen in besonders hohem Anteil vorkommen, liegt es nahe, die Wirkung des Vitamines auf Infertilität weiter zu erforschen (Bolle et al. 2002). Auch eine antiinflammatorische Wirkung sowie Hemmung der NAD(P)H Oxidase Aktivierung wurde nachgewiesen (Poston et al. 2004).

Wo früher nur α -Tocopherol ernährungsphysiologische Bedeutung zugesprochen wurde, rückt mittlerweile γ -Tocopherol immer weiter in den Fokus. Es wird heute angenommen, dass γ -Tocopherol stärker antioxidativ wirkt und im Gegensatz zu den anderen Tocopherolen auch antikanzerogen wirkt und vor kardiovaskulären Erkrankungen schützt (Konger 2006, Nagao et al. 2012, Ohrvall et al. 1996, Nogala-Kalucka et al. 2004).

Vorkommen

In Lebensmitteln ist Vitamin E in vielen Ölen enthalten. Besonders reich an Tocopherolen sind Weizenkeim-, Maiskeim-, sowie Sonnenblumenöl. Auch zu finden ist die Substanz in Ei, Vollgetreideprodukten, Nüssen und verschiedenen Gemüsesorten (Kasper und Burghardt 2009).

Metabolismus

Da es sich um ein lipophiles Vitamin handelt, findet die Resorption abhängig von Galle- und Pankreassekretion im Dünndarm statt, es kann im Fettgewebe sowie in der Leber gespeichert werden. Verestertes Tocopherol wird im Darmlumen hydrolysiert, dann in Form gemischter Mizellen resorbiert und über Chylomikronen durch die Lymphe zur Leber transportiert. Von dort aus findet eine weitere Ausbreitung über Lipoproteine statt (Kasper und Burghardt 2009).

Die Resorptionsmenge ist dosisabhängig. Bei Aufnahme über die Nahrung wird im Mittel 30% aufgenommen, während bei einer pharmakologischen Dosierung von 200mg nur ca. 10% resorbiert werden können (Kasper und Burghardt 2009).

Schwangerschaft

Auch Vitamin E als lipophile Substanz ist placentagängig. Allerdings zeigt sich die Transferrate über die Placenta verglichen mit den hydrophilen Vitaminen wie Vitamin C verlangsamt (Malone 1975).

Empfohlene Tagesdosis

Der tägliche Bedarf an Vitamin E des Menschen steht in engem Zusammenhang mit der Aufnahme ungesättigter Fettsäuren. Das Vitamin wird beim Schutz vor Peroxidation selbst verbraucht, zudem hemmen Polyensäuren die enterale Resorption von Tocopherolen. Nach dem Verhältnis von Tocopherol zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren richtet sich auch der Netto Gehalt von Vitamin E eines Öls, nur dieser ist ausschlaggebend für die tatsächliche Auswirkung auf das Gewebe, ob es also ein Lieferant ist oder nach Einnahme ein Defizit entsteht (Kasper und Burghardt 2009).

Referenzwerte für die empfohlene Tagesdosis sind wie in Tab.5 ersichtlich durch die DGE herausgegeben.

Tabelle 5: Empfohlene Tagesdosis an Vitamin E nach DGE (2015a)

Alter	Tocopherol mg-Äquivalent ^{a, b} /Tag	
	m	w
Säuglinge		
0 bis unter 4 Monate	3	3
4 bis unter 12 Monate	4	4
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	6	5
4 bis unter 7 Jahre	8	8
7 bis unter 10 Jahre	10	9
10 bis unter 13 Jahre	13	11
13 bis unter 15 Jahre	14	12
Jugendliche und Erwachsene		
15 bis unter 19 Jahre	15	12
19 bis unter 25 Jahre	15	12
25 bis unter 51 Jahre	14	12
51 bis unter 65 Jahre	13	12
65 Jahre und älter	12	11
Schwangere		13
Stillende^c		17

^a1 mg RRR-α-Tocopherol-Äquivalent = 1 mg RRR-α-Tocopherol = 1,49 IE; 1 IE = 0,67 mg RRR-α-Tocopherol = 1 mg all-rac-α-Tocopherylacetat

^b1 mg RRR-α-Tocopherol (D-α-Tocopherol) - Äquivalent = 1,1 mg RRR-α-Tocopherylacetat (D-α-Tocopherylacetat) = 2 mg RRR-β-Tocopherol (D-β-Tocopherol) = 4 mg RRR-γ-Tocopherol (D-γ-Tocopherol) = 100 mg RRR-δ-Tocopherol (D-δ-Tocopherol) = 3,3 mg RRR-α-Tocotrienol (D-α-Tocotrienol) = 1,49 mg all-rac-α-Tocopherylacetat (D, L-α-Tocopherylacetat)

^cca. 260 µg RRR-α-Tocopherol-Äquivalente-Zulage pro 100 g sezernierte Milch

Schädigende Wirkung bei überdosierter Einnahme

Bei der Dosierung ist Vorsicht geboten, mehrere Studien zeigen ein Steigen der Gesamtmortalität bei Einnahme von Vitamin E in hohen Dosen als Prophylaxe oder Therapie. Es wird daher empfohlen, die tägliche Zufuhr unter 400IE/Tag zu halten (Kasper und Burghardt 2009). Schädigende Effekte wie eine erhöhte Blutungsneigung werden bei Überdosierung beschrieben (Moharana und Moharana 1999). Zu dieser Thematik bestehen bereits ausführliche Übersichtsarbeiten, wie z.B. die 1999 veröffentlichte Arbeit von Moharana und Moharana.

Vitamin E Mangel

Durch die mögliche Speicherung von Vitamin E im menschlichen Fettgewebe kommt es eher selten zu einer Hypovitaminose. Tritt diese trotzdem auf, so äußert sie sich meist durch oxidativen Stress. Als Komplikation kann es zu einer hämolytischen Anämie kommen, welche man auf eine Schädigung der Erythrozytenmembran durch Radikale zurückführt (Rassow et al. 2008). Durch Methoden der klinischen Chemie kann das körperliche Level an Vitamin E bestimmt werden (Hallbach 2011). Als einfache Verfahren kann die Plasma- oder Serumkonzentration des Vitamins bestimmt werden. Die Plasmakonzentration muss zur genaueren Analyse mit dem Lipidgehalt des Blutes in Relation gesetzt werden, da der Vitamin E Spiegel sich in dessen Abhängigkeit verändern kann (Niestroj 2000).

2.1.4.3. Weitere Antioxidantien

Zudem ist noch eine Reihe anderer Substanzen vorhanden, welche antioxidative Wirkungen aufweisen. In Bezug auf die Schwangerschaft scheinen sie ebenfalls Wirkungen zu haben (Miller et al. 2012, Oliveira et al. 2015, Barenys et al. 2015). Sie sind allerdings nicht Inhalt der Forschungsfrage und werden daher nur teilweise und der Übersicht halber genannt.

Carotinoide

Bei Carotinoiden handelt es sich um einen sekundären Pflanzenstoff, also eine außer den Ballaststoffen noch in Pflanzen enthaltene Verbindung. Neben der antioxidativen Wirkung fördern Carotinoide zusätzlich die zelluläre Kommunikation über Gap junctions und wirken damit kanzeroprotektiv (Kasper und Burghardt 2009).

Allopurinol

Allopurinol ist eine in der Pharmakologie angewendete Substanz. Es gehört zur Gruppe der Urikostatika, die in der Therapie von Hyperurikämie Anwendung finden (Herdegen et al. 2010). Neuere Studien zeigen, dass Allopurinol zusätzlich antioxidative Wirkung aufweist (Miller et al. 2012).

Melatonin

Melatonin ist ein Hormon, das in der Hirnanhangsdrüse aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert wird. Seine primäre Funktion im menschlichen Körper wird

der Modulation des zirkadianen Rhythmus zugeschrieben. Studien belegen zudem antioxidative und anti-inflammatorische Wirkungen (Shaeib et al. 2015).

α -Liponsäure

Bei α -Liponsäure handelt es sich um eine Substanz, die natürlich in tierischen Geweben und Pflanzen enthalten ist (Moini et al. 2002). Laut Studien hat α -Liponsäure anti-inflammatorische und antioxidative Effekte (Suzuki et al. 1991, Scott et al. 1994).

Flavonoide

Auch den sekundären Pflanzenstoffen zugehörig, zählen Flavonoide zur Gruppe der Polyphenole, welche alle auf der Struktur eines Phenols basieren. Als häufiges Flavonoid sei das Quercetin genannt, das v.a. an den Randschichten von gelben Zwiebeln, Grünkohl und Äpfeln vorkommt (Kasper und Burghardt 2009). Sie scheinen sich bei mütterlicher Einnahme u.a. positiv auf neuronale Funktionen des Kindes auszuwirken, so zeigen Tierversuche an Mäusen (Janssen et al. 2015).

2.1.4.4. Synergismus von Antioxidantien

Die Antioxidantien sind nicht unabhängig voneinander, vielmehr besteht eine gegenseitige Beeinflussbarkeit. Vitamin C unterstützen die Regeneration von Vitamin E, während Vitamin E selbst synergistische Effekte mit beta-Karotin sowie in einem Tierversuch mit Selen aufweist (Betancor et al. 2012, Park et al. 2009, Chauhan et al. 2015). Durch die Bildung nicht-kovalent gebundener Komplexe nah von Biomembranen, in einer Studie gezeigt bei den Antioxidantien Vitamin C, E und Polyphenolen, lässt sich die erhöhte Regenerationsrate erklären (Fabre et al. 2015). Anstatt hohe Dosen einer bestimmten Substanz einzunehmen, erscheint es als eine weitere Möglichkeit, mehrere Antioxidantien zu kombinieren (Elmadfa und Leitzmann 2004).

2.2. Schwangerschaft

2.2.1. Grundlegende Vorgänge und zeitliche Einteilung

2.2.1.1. *Beginn einer Schwangerschaft*

Am Beginn einer Schwangerschaft steht immer die Fertilisation, also die Befruchtung einer Eizelle durch eine reife Spermatozoe, meist im ampullären Anteil der Tube. Bereits während des Transportes durch die Tube beginnt nun die Entwicklung der befruchteten Eizelle, zwischen dem siebten und 12.Tag erfolgt dann die Implantation (Nidation). Die Entwicklung umfasst eine Reihe von komplexen Mechanismen, wie z.B. die Bildung des Synzytiotrophoblasten zur mütterlichen Seite hin, was entscheidend für die Plazentaentwicklung ist (Weyerstrahl und Stauber 2013).

2.2.1.2. *Datierung*

Die Präimplantationsphase wird in Tagen, die Embryonalphase dann in Wochen angegeben. Die Embryonalphase dauert acht Wochen, danach schließt sich die Fetalperiode an, die bis zur Geburt anhält. Die Schwangerschaftsdauer kann entweder ab dem Zeitpunkt der Befruchtung angegeben werden, oder ab dem ersten Tag der letzten Menstruation, wie in Tab.6 verdeutlicht wird. Da die Ovulation meist am 12. Bis 14. Zyklustag stattfindet, ist folglich die Angabe nach der Menstruation zwei Wochen früher. Die 12. Schwangerschaftswoche (im Folgenden SSW) p.m. ist somit die 10. SSW p.c. (Weyerstrahl und Stauber 2013). In dieser Arbeit ist im Folgenden, wenn nicht anders gekennzeichnet, bei Angaben der SSW die SSW p.m. gemeint.

Tabelle 6: Möglichkeiten zur Angabe der Schwangerschaftsdauer (Weyerstrahl und Stauber 2013)

Beginn der Berechnung	Benennung der Berechnungsart	Schwangerschaftsdauer
Nach Befruchtung	post conceptionem = p.c	267 Tage (38 Wochen)
Nach Menstruation	post menstruationem = p.m.	281 Tage (40 Wochen) bei einem Zyklus von 28 Tagen

Der Entbindungstermin wird wie folgt berechnet:

Konzeptionstermin – 7d – 3 Monate + 1 Jahr. (Weyerstrahl und Stauber 2013)

2.2.2. Plazenta

2.2.2.1. *Entwicklung*

Unentbehrlich für eine Schwangerschaft ist die Plazenta, die sich ab dem neunten Tag p.c. bildet. Sie entwickelt sich im weiblichen Uterus. Zunächst differenziert sich ein Trophoblast, der sich dann in eine äußere Schicht, dem Synzytiotrophoblasten, und eine innere Schicht, dem Zytotrophoblasten, unterteilt (Weyerstrahl und Stauber 2013). Dann entstehen im Synzytiotrophoblasten Lakunen. Gleichzeitig erweitern sich die Kapillaren des mütterlichen Endometriums an der Implantationsstelle, es kommt zu Stauung. So entstehen die sog. Sinusoide. Durch weitere Invasion des Synzytiotrophoblasten ins mütterliche Gewebe kommt es zu Arrosion der Sinusoide, das mütterliche Blut gelangt in die Lakunen. Durch weitere Proliferation des embryonalen Gewebes bilden sich am 13. Tag Primärzotten. Bald daraufhin wachsen Mesenchymzellen, worin sich dann Kapillaren bilden: es kommt zur Entstehung von Sekundär- und Tertiärzotten. Bis zur reifen Plazenta durchläuft diese noch einige weitere Stadien und Differenzierungen (Weyerstrahl und Stauber 2013). Die Zellen der Uterusschleimhaut (Decidua) teilen sich in mütterliche Stromazellen, mütterliche Immunzellen und fetale Trophoblastzellen auf. Zusammensetzung und Aufbau der Decidua sind nicht statisch. Die Plazenta ist vielmehr eines der am schnellsten wachsenden Gewebe des menschlichen Körpers (Poehlmann et al. 2006).

2.2.2.2. *Funktion*

Die Funktion der Plazenta besteht primär in der eines Austauschorgans, es findet ein Übertritt von Sauerstoff, Nährstoffen und Abbauprodukten statt. Gleichermaßen geschieht auch ein Übergang von Blutzellen sowie manchen Medikamenten und Immunglobulinen. Sekundär ist die Plazenta auch unentbehrlich in ihrer Hormonbildung, stellvertretend seien hierfür das hCG und Steroidhormone genannt (Weyerstrahl und Stauber 2013).

2.2.3. Reproduktionsimmunologie

Die Reproduktion ist ein lebensnotwendiger Vorgang. Sie ist ein Vorgang, bei dem allgemeingültige Regeln der Biologie scheinbar überwunden werden. Es findet eine Toleranz und Symbiose zweier genetisch verschiedener Organismen statt, die ohne Schwangerschaft im menschlichen Körper Pathogenen und Tumorzellen zu einem leichten Spiel verhelfen würde (Markert et al. 2005). Der mütterliche Organismus steht vor der schwierigen Aufgabe, mit alloogenen (Spermien) und semi-alloogenen (Fetus) Zellen und Faktoren in Verbindung zu kommen und mit diesen zu kooperieren. Einerseits muss das Immunsystem der Mutter diesen gegenüber eine Toleranz entwickeln, sie sogar in der Entwicklung unterstützen, um schädigende Prozesse zu verhindern. Gleichzeitig ist das Immunsystem der Mutter jetzt besonders wichtig in der Schutzfunktion vor Mikroorganismen und Pathogenen, hierfür sind nahezu alle Bereiche von Nöten (Poehlmann et al. 2006).

Die Immunzellen der Decidua sind im ersten Trimenon zu 70% CD45+ Leukozyten. Weiter aufgegliedert sind folgende Zellen zu finden: NK-Zellen, Makrophagen, T-Lymphozyten sowie zu einem kleinen Anteil B-Zellen und Mastzellen. Diese Immunzellen sind von hoher Relevanz für die Schwangerschaft, ihre Funktion ist abgeändert (Poehlmann et al. 2006).

2.2.4. Veränderter Sauerstoffbedarf in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft stellt den mütterlichen Körper vor die Herausforderung, neben der eigenen Versorgung einen weiteren heranwachsenden Organismus mit lebenswichtigen Substraten versorgen zu müssen. Für die Anpassung ist die Plazenta als entscheidendes Austauschorgan zu sehen. Sie muss dementsprechend mit dem durch Differenzierung und Wachstum bedingt immer höherem Verbrauch an Substraten und Sauerstoff des Embryos bzw. Feten selbst mehrere Stadien der Differenzierung durchlaufen. Der Blutaustausch zwischen Mutter und Kind kann auf diese Weise immer weiter ausgebaut werden (siehe Kapitel 2.2.2. Plazenta). Grob lässt sich bei der Placenta-Entwicklung das vermehrte Wachstum der ersten Hälfte der Schwangerschaft von dem darauffolgenden Umbau unterscheiden. Durch diese 22

Prozesse wird erhöhte Transportkapazität zwischen Mutter und Kind erreicht (Schneider 1997).

Durch starkes Wachstum des Feten steigt der Verbrauch an lebensnotwendigen Substraten, insbesondere an Glucose sowie Sauerstoff, stark an. So sinkt der Level dieser Stoffe im fetalen Blut ab, es kommt zu einem erhöhten transplazentalen Gradienten. Hierdurch steigt der Blutfluss zum Feten, was durch eine veränderte Verteilung der Substrate noch verstärkt werden kann (Schneider 1997). Diese Prozesse werden auch beim pO_2 sichtbar: während dieser im ersten Trimenon die Grenze von 20mmHg im Normalfall nicht überschreitet und somit sehr niedrig ist, kommt es am Ende des ersten Trimenons zu einer meist schnellen Erhöhung auf 50 bis 60mmHg. Dieser Druck bleibt bei physiologischen Bedingungen bis zur Geburt des Kindes bestehen (Huppertz 2014). Wieviel O_2 letztendlich in das fetale Blut übergehen kann, hängt vom Sauerstoffgehalt des Blutes, vom Blutfluss der uterinen und umbilikalen Arterien, sowie der Diffusionskapazität der Plazenta ab. Die Plazenta verbraucht selbst einen Teil des herantransportierten O_2 , was sich signifikant auf die Versorgung des Feten auswirken kann (Carter 2015).

Kommt es zur Verringerung der Blutzufuhr, kann dies die normale Entwicklung des Kindes beeinträchtigen. Intrauterine Hypoxie kann eine Reihe von Komplikationen beim Feten auslösen, wie fetale Wachstumsstörungen, Hypertonie, Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes sowie ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen sowie Schizophrenie (Goyal und Longo 2015).

2.3. Wichtige Störungen der Reproduktion

2.3.1. Fertilitätsstörung

2.3.1.1. *Fertilitätsstörung beim Mann*

Ursachen

Bei Fertilitätsstörungen des Mannes handelt es sich um Unfruchtbarkeit auf Basis von veränderten Parametern eines Spermioogrammes. Eine gestörte Fertilität beim Mann kann auf organischen oder psychischen Ursachen beruhen. Als organische Ursachen sind u.a. Fehlbildungen oder Verletzungen an Hoden, Nebenhoden, Prostata und Urethra zu nennen. Auch eine Varikozele oder abgelaufene Infektion wie Mumps kommt in Frage. Schädliche Wirkung auf die Spermatogenese weisen zudem Nikotin, Alkohol, Drogen und Allgemeinerkrankungen auf (Weyerstrahl und Stauber 2013). Auch oxidativer Stress scheint in der Pathophysiologie eine Rolle zu spielen (Agarwal und Sekhon 2011). Psychische Störungen umfassen u.a. Libido- und Erektionsstörungen (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Diagnostik

Zur Diagnostik bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch sollte stets ein Spermioogramm erstellt werden, um eventuelle invasive oder therapeutische Schritte bei der Frau ggf. zu vermeiden (Weyerstrahl und Stauber 2013). Ein physiologisches Spermioogramm wird als Normospermie bezeichnet. Demzufolge ergeben sich Kriterien für pathologische Befunde des Spermioogramms. Diese werden in Tab.7 angezeigt (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Tabelle 7: Pathologische Befunde der WHO eines Spermioграмms (Weyerstrahl und Stauber 2013)

Parameter	Pathologischer Wert	Bezeichnung
Ejakulat	/	Aspermie
Spermienkonzentration	< 15 Mio/ml	Oligozoospermie
Gesamtspermienanzahl	0 pro Ejakulat	Azoospermie
Motilität: Vorwärtsprogression	< 40%	Asthenozoospermie
Morphologie	< 4%	Teratozoospermie
Spermienkonzentration Motilität Morphologie	< 15 Mio/ml < 40% < 4%	Oligoasthenoteratozoospermie =OAT-Syndrom

2.3.1.2. Fertilitätsstörung der Frau

Ursachen

Bei Fertilitätsstörungen der Frau handelt es sich um eine erhöhte Abortbereitschaft. Nicht die Fähigkeit der Konzeption, sondern die des Austragens eines Kindes, ist gestört. Sie ergeben sich meist durch ovarielle, tubare oder psychische Störungen. Zudem können uterine, zervikale, vaginale sowie extragenitale und immunologische Faktoren eine Rolle spielen (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Diagnostik

In der Diagnostik spielen zunächst die gezielte Anamnese, welche eine Zyklusanamnese beinhaltet, und die gynäkologische Untersuchung eine zentrale Rolle. Daraufhin können gezielt Hormonanalysen, bildgebende sowie auch invasive Verfahren erfolgen, um die Ursache genauer abzuklären (Weyerstrahl und Stauber 2013).

2.3.2. Infektionen während der Schwangerschaft

Neben Infektionskrankheiten des täglichen Lebens sind einige Infektionen bekannt, die sich besonders schwerwiegend auf die Schwangere und den Feten auswirken können. Man unterscheidet hier zwischen bakteriellen, viralen, Pilz- und parasitären Infektionen (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Bakterielle Infektionen

Die wichtigsten hier zu nennenden Krankheitsbilder sind Lues (Syphilis), Listerien- sowie Chlamydieninfektionen (Weyerstrahl und Stauber 2013). Alle drei können bei Feten oder Neugeborenen schädigende Wirkungen ausüben, eine gezielte Diagnostik zum Ausschluss ist daher sehr wichtig (Charlier et al. 2015, Girard et al. 2014, Schmidt et al. 2015, Stock und Henrichfreise 2012).

Virale Infektionen

Eine Reihe von viralen Erregern ist bekannt, welche bei Schwangeren besonders gefährlich sind. Zu nennen sind hier Hepatitis B, Röteln, Varizellen, Zytomegalie und HIV. Alle dieser Viren können auf den Feten oder das Neugeborene übertreten und es so schädigen (Weyerstrahl und Stauber 2013, Granot und Sokal 2015, Xiao et al. 2015).

Parasitäre und Pilz-Infektionen

Als gefährliche Pilzinfektion während der Schwangerschaft lässt sich die Soorkolpitis nennen. Zu den parasitären Infektionen zählen u.a. die Toxoplasmosen, welche eine Gefahr für das Kind darstellen (Blaszkowska und Goralska 2014).

2.3.3. Konsum von Genussmitteln

2.3.3.1. Rauchen

Durch Rauchen während der Schwangerschaft entsteht nachweislich eine verminderte Durchblutung von Uterus und Plazenta, was zu Hypoxie führt (Weyerstrahl und Stauber 2013). Nikotinabusus während der Schwangerschaft und Laktation, aktiv oder passiv, kann hierdurch eine Reihe von Komplikationen hervorrufen. Dies gilt insbesondere, da Nikotin die Plazentaschranke überwinden

kann. In mehreren Studien zeigt sich das häufigere Auftreten von IUGR, Frühgeburten, Totgeburten sowie des plötzlichen Kindstodes bei Nikotin exponierten Müttern. Auch zeigen sich bei den heranwachsenden Kindern solcher Mütter gehäuft Aufmerksamkeitsdefizite sowie Lernprobleme (Gallo et al. 2010).

Die schädigende Wirkung wird durch erniedrigte intrazelluläre Calciumwerte und vermehrt entstehende ROS erklärt, welche das fetale Wachstum hemmen. Dies geschieht dosisabhängig: Je höher der Nikotinabusus, desto wahrscheinlicher stellt sich die Schädigung des Kindes dar (Zhao und Reece 2005).

2.3.3.2. Alkohol

Je länger und höher dosiert ein Alkoholkonsum während der Schwangerschaft von staten geht, desto größer ist die Gefahr für den Fetus, am sog. embryofetalen Alkoholsyndrom zu erkranken. Dieses führt zu vermindertem Körpergewicht, verminderter Körperlänge und Kopfumfang sowie Entwicklungsstörungen bzw. Fehlbildungen von Gesicht, Gehirn und Schädel (Weyerstrahl und Stauber 2013). Als Diagnosekriterium für das embryofetale Alkoholsyndrom gilt das gleichzeitige Auftreten von vermindertem Körpergewicht, eine feststellbare Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems sowie faziale Deformitäten (Cogswell et al. 2003, Naseer et al. 2011).

Betroffene Kinder, welche bei der Geburt nicht die Kriterien zur Diagnosestellung des Syndroms erfüllen, zeigen trotzdem häufig Morbiditäten durch den Alkoholkonsum der Mutter. Hier zeigt sich eine große Varietät, Symptome reichen von Gesichtsdeformitäten bis hin zu verzögerter geistiger Entwicklung der Kinder. Zusätzlich ist Alkoholkonsum mit einer erhöhten Abortrate assoziiert (Cogswell et al. 2003).

2.3.3.3. Medikamente

Medikamente stellen eher selten eine Gefahr für Fetus oder Embryo da. Erkenntnisse zu Toxizität beziehen sich meist nur auf Monosubstanzen, Kombinationspräparate sind meist nicht ausreichend erforscht. Bei den Medikamenten in Tab.8 ist eine teratogene Wirkung bekannt.

Tabelle 8: Medikamente mit bekannter teratogener Wirkung (Weyerstrahl und Stauber 2013)

Substanz	Effekte
ACE-Hemmer	Tierversuche: vermehrt diverse Fehlbildungen
Aminoglykoside	Ototoxizität, Nephrotoxizität
Androgene	Vermännlichung weiblicher Feten
Benzothiadiazine	Plazentadurchblutung sinkt, Elektrolytstörung des Feten
Cumarin-Derivate	Warfarin-Syndrom
Folsäureantagonisten	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hydrocephalus
Gyrasehemmer	Tierversuch: Knorpelschäden
Lithium	Herz- und Gefäßfehlbildungen
Östrogene	Verweiblichung männlicher Feten
Phenytoin	Lippen- und Gaumenspalten, Störung der geistigen Entwicklung, Kraniofaziale Dysmorphie, Hyperplasie der Phalangen
Retinoide, Vitamin A	Ohr-, ZNS-, Skelettfehlbildungen
Tetrazykline	Zahnverfärbung, Schmelzdefekte, Knochenwachstumsverzögerung
Thalidomid	Phokomelie
Thyreostatika	Struma, Hypothyreose, Kretinismus
Valproinsäure	Mikrozephalus, kraniofaziale Dysmorphie, Spina bifida, Skelettfehlbildungen

2.3.4. Präeklampsie

Definition

Bei Präeklampsie handelt es sich um eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung. Hypertonie in der Schwangerschaft lässt sich grundsätzlich unterteilen in schwangerschaftsinduziert und schwangerschaftsunabhängig, wie in Tab.9 ersichtlich.

Tabelle 9: Formen der Schwangerschaftshypertonie (Weyerstrahl und Stauber 2013)

Bezug zur Schwangerschaft	Unterscheidungskriterien	Bezeichnung
schwangerschaftsinduziert	ohne Proteinurie	Gestationshypertonie
	mit Proteinurie	Präeklampsie
schwangerschaftsunabhängig	primär/sekundär	Hypertonie
	ohne/mit Proteinurie	Hypertonie

Dieser Einteilung zufolge wird Präeklampsie als Hypertonie, also ein zweifach unabhängig voneinander gemessener Blutdruck von über 140/90mmHg, in Verbindung mit einer Proteinurie, beides nach der 20. SSW, bezeichnet (Weyerstrahl und Stauber 2013). In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft treten meist Ödeme auf, was als zusätzliches Diagnosekriterium zählt (Suhail et al. 2008). Speziell in der zweiten Schwangerschaftshälfte auftretend, kann die Erkrankung multiple Organsysteme betreffen (Dodd et al. 2014). Grundsätzlich wird zwischen einer leichten und einer schweren Form von Präeklampsie unterschieden (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen: erste Schwangerschaft, bereits aufgetretene Präeklampsie, bereits vorhandene essentielle Hypertonie, autoimmune Erkrankungen und Mehrlingsschwangerschaften (Dodd et al. 2014).

Pathophysiologie

Die Genese der Präeklampsie ist nicht vollständig bekannt, Forschungen haben aber bereits ergeben, dass der Entstehung der Schwangerschaftshypertonie meist eine Aktivierung von Endothelzellen sowie eine inadäquate inflammatorische Antwort des Immunsystems vorhergehen. Zudem wird die Krankheit durch einen Faktor der Plazenta induziert. Laut Hypothesen spielt auch oxidativer Stress eine Rolle in der Pathogenese. So liegt es nahe, die Wirkung von Antioxidantien bei Präeklampsie zu erforschen (Chen et al. 2009). Im Fokus vieler Studien steht hierbei die prophylaktische Wirkung von Antioxidantien wie Vitamin C und Vitamin E (Banerjee et al. 2006).

2.3.5. Frühgeburten

Definition

Nach dem Personenstandsgesetz wird jede Geburt als Frühgeburt bezeichnet, die vor Abschluss der 27. SSW oder dem 259. Tag p.c. stattfindet. Die Einteilung wird wie in Tab.10 ersichtlich meist nach dem Geburtsgewicht getroffen (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Tabelle 10: Einteilung von Frühgeburten nach dem Geburtsgewicht (Weyerstrahl und Stauber 2013)

Geburtsgewicht	Entsprechende SSW
< 2500g	36. SSW abgeschlossen
< 1500g	30. SSW abgeschlossen
< 1000g	27. SSW abgeschlossen

Ursachen

Es sind eine Vielzahl von Ursachen bekannt, welche zu einer Frühgeburt führen bzw. diese begünstigen. Als Hauptursachen werden Infektionen, Plazentalösung, fetale Pathologien sowie Uteruspathologien genannt, daneben können auch das Alter der Schwangeren und Allgemeinerkrankungen eine Rolle spielen (Weyerstrahl und Stauber 2013).

Gefahren für das Neugeborene

Da Körpergröße und Gewicht noch niedrig sind und die Organentwicklung v.a. von Lunge und Gehirn noch nicht abgeschlossen ist, ergeben sich eine Reihe von möglichen Komplikationen von Frühgeburten für das Kind. Da die Entwicklung der Lunge erst ab der 34. SSW abgeschlossen ist, kann es bei Geburten davor zu einem Atemnotsyndrom kommen, welches mit Tachy- oder Dyspnoe, Hyperkapnie und Azidose einhergeht. Zudem ist bei Frühgeborenen durch Unreife des ZNS die Gefahr erhöht Apnoe und Bradykardie zu erleiden. Zusätzlich treten häufiger intrakranielle Blutungen auf. Eine Reihe weiterer Komplikationen sind durch die unzureichend entwickelten Organe möglich (Weyerstrahl und Stauber 2013).

3. Ziel der Arbeit

Es liegt im Trend der Zeit sich, neben immer komplexer werdenden pharmakologischen Forschungen, auch auf die vermeintlich unterschätzten Wirkungen leicht zugänglicher Substanzen wie die von Vitaminen zu besinnen. Erst kürzlich gewann die vorher eher wenig beachtet Substanz Vitamin D immens an Bedeutung, nachdem eine Vielzahl an Studien ihr starke therapeutische und präventive Wirkung zusprach. So liegt es nicht fern, auch die Wirkung anderer Vitamine genauer zu untersuchen, wie die der Antioxidantien Vitamin C und E.

Diese Arbeit soll den Zugang für Ärzte und Patienten zur therapeutischen Wirkung von Vitamin C und E in Schwangerschaft, Reproduktion sowie Wirkung der Einnahme während der Schwangerschaft auf das ungeborene Kind auf wissenschaftlicher Basis erleichtern. Die möglichen protektiven und kurativen Effekte der Substanzen sollen einzeln nach der aktuellen Forschungssituation herausgearbeitet und evaluiert werden. Alle Komplikationen von Schwangerschaft und Reproduktion, zu denen eine ausreichende Studienlage vorhanden ist, sollen Beachtung in der Evaluation finden, um ein ganzheitliches Bild der Wirkung von Vitamin C und E zu ermöglichen.

In der Arbeit wird erst auf die Studienlage zu Vitamin C, dann auf die Studienlage zu Vitamin E eingegangen. So soll bei Vitamin C insbesondere auf männliche Fertilitätsstörungen, weibliche Fertilitätsstörungen, maternale Infektionen während der Schwangerschaft, Entwicklung fetaler Organsysteme, Nikotingenuss sowie Alkoholabusus während der Schwangerschaft, Präeklampsie sowie die Frühgeburtenrate eingegangen werden. Auch die Wirkung maternaler Einnahme von Vitamin C während der Schwangerschaft auf Geburt und Kleinkindentwicklung soll Beachtung finden. Unabhängig von den Effekten von Vitamin C soll die mögliche Wirkung von Vitamin E auf männliche Fertilitätsstörungen, Präeklampsie, die mütterliche Immunfunktion während der Schwangerschaft und die Frühgeburtenrate untersucht werden. Auch mögliche präventive Effekte der Einnahme von Vitamin E während der Schwangerschaft auf das kindliche Immunsystem soll beachtet werden.

Insgesamt soll die Wirkung der Substanzen Vitamin C und E auf die beschriebenen Fragestellungen sowohl allein als auch, wenn Studien vorhanden, in Kombination mit Stoffen untersucht werden, um eine mögliche Beeinflussung oder 32

- Ziel der Arbeit -

veränderte Wirkungsweise herauszustellen. Alle Ergebnisse sollen diskutiert werden. Aus der Diskussion soll sich ein für Gynäkologen, Allgemeinmediziner und andere interessierte Ärzte sowie ein für Patienten zugeschnittener Leitfaden ableiten, der einen umfangreichen Überblick zur Wirkung von Vitamin C und E in Schwangerschaft und Reproduktion liefert.

4. Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systemische Übersichtsarbeit, welche ca. 250 Forschungsarbeiten berücksichtigt. Betrachtet werden v.a. Studien sowie eine Zweitanalyse. Zudem wurden Fachbücher und Reviews für die Einleitung verwendet, diese finden allerdings keine Anwendung im Ergebnis- oder Diskussionsteil. In der Einleitung wurde zudem eine Internetseite zitiert. Die Studiensuche erfolgte vorwiegend über die amerikanische Datenbank *Pubmed*.

Folgende Schlagwörter wurden über *Pubmed* gesucht:

- Pregnancy vitamin C
- Pregnancy vitamin E
- Pregnancy antioxidant
- Pregnancy antioxidant therapy
- Pregnancy oxidative stress
- Hydroxyl radical generation
- Fetal hypoxia
- Fetal hypoxia vitamin
- Fetal hypoxia antioxidant
- Preeclampsia antioxidant
- Preeclampsia vitamin
- Pregnancy oxygen
- Oxygen pregnancy
- Partial oxygen pressure
- Pregnancy change of oxygen demand
- cypermethrin intoxication
- "vitamin E" preeclampsia
- "vitamin E" immune
- "vitamin E" „preterm birth“
- „vitamin E“ „preterm delivery“
- Pregnancy vitamin C
- "vitamin C" infertility
- "vitamin C" male infertility
- "vitamin C" female infertility
- Pregnancy infection "vitamin C"
- "vitamin C" pregnancy immune
- Pregnancy nicotine "Vitamin C"
- pregnancy alcohol "vitamin C"
- preeclampsia "vitamin C"
- pregnancy "vitamin C" premature birth
- pregnancy "vitamin C" preterm birth
- pregnancy "vitamin C" development
- Polycyclic aromatic hydrocarbons
- Polycyclic aromatic hydrocarbons pregnancy
- "vitamin C" pregnancy fetal organs
- Arsenic exposure
- Arsen intoxication pregnancy
- "male infertility" "vitamin E"

- "vitamin E" pregnancy immune
- "vitamin E" neonates allergen
- "vitamin E" asthma, airway epithelial cell response
- Fetal blood supply
- pyrethroid lambda-cyhalothrin
- pyrethroid lambda-cyhalothrin intoxication
- pyrethroid lambda-cyhalothrin male infertility

Über Boolesche Operatoren wie „AND“, „NOT“ und „OR“ wurde die Suche mit mehreren Suchbegriffen vereinfacht. Zur genaueren Suche wurde die Funktion „advanced search“ genutzt.

Es erfolgte grundsätzlich keine Beschränkung auf Jahreszahlen. Nur im Falle einer sehr großen Anzahl vorhandener Studien wurde das Erscheinungsdatum nur ab einschließlich 1985 und danach beschränkt. Dies erfolgte in Kapitel „5.3.2.1.Männliche Infertilität“ sowie „5.3.2.2.Präeklampsie“ zur Substanz Vitamin E.

Die Übersicht der betrachteten Studien erfolgte aus der in Tab.11 ersichtlichen Anzahl an Suchergebnissen.

Tabelle 11: Anzahl der Suchergebnisse bei Suche der Begriffe ‚Schwangerschaft‘ und ‚Vitamin C‘ oder ‚Vitamin E‘ in Kombination

Datum	Gesuchte Schlagwörter	Ergebniszahl
11.01.2016	„Vitamin C“ pregnancy	785
11.01.2016	„Vitamin E“ pregnancy	1437

Die Auswahl der betrachteten Unterpunkte zu dem jeweiligen Vitamin erfolgte durch Recherche der vorhandenen Studien.

Die Diskussion basiert neben Anzahl der Arbeiten, Erscheinungsjahr, Studiendesign sowie bei Tierexperimenten auf der Tierart auf Evidenzkriterien der Cochrane Database sowie damit des Center for Evidence Based Medicine Oxford. Zur Bewertung der Evidenz kam das in Tab.12 gezeigte Schema zur Betrachtung.

Tabelle 12: Evidenzkriterien für verschiedene Studientypen nach dem Center for Evidence Based Medicine Oxford (Villar 2002)

Empfehlungsgrad	Evidenzlevel	Studientyp
A	1a	Systematisches Review homogener randomisierter placebokontrollierter Studien
	2a	Individuelle randomisierte placebokontrollierte Studien
B	2a	Systematisches Review homogener Kohortenstudien
	2b	Individuelle Kohortenstudien/ randomisierte placebokontrollierte Studien niedriger Qualität
	3a	Systematisches Review homogener Fallkontrollstudien
	3b	Individuelle Fallkontrollstudien
C	4	Fallserien, Kohortenstudien oder Fallkontrollstudien niedriger Qualität
D	5	Expertenmeinungen nicht basierend auf systemischen Bewertungen von Ergebnissen oder mechanistischen Studien

5. Ergebnisse

5.1. Vitamin C

5.1.1. Fertilitätsstörung beim Mann

Sub- oder Infertilität betrifft ca. 15% der Paare in gebärfähigem Alter. Nahezu die Hälfte der Fälle ist ausgelöst durch männliche Infertilität, meist durch Oligoasthenoteratozoospermie, kurz OAT, also in Morphe und Motilität veränderte sowie in der Anzahl verminderte Spermatozoen (Arcaniolo et al. 2014).

Über den möglichen Nutzen von Supplementation des Antioxidans Vitamin C als Therapieoption dieses Krankheitsbildes sind einige Studien vorhanden. In der Mehrzahl der Studienergebnisse zeigt sich eine signifikant verbesserte Fertilität durch Gabe des Antioxidans.

5.1.1.1. Seminalplasmakonzentration von Vitamin C und männliche Infertilität

Eine Vergleichsstudie mit dem Evidenzlevel 2b betrachtet die Veränderung der Seminalplasmakonzentration von Vitamin C bei Normozoospermie oder Asthenozoospermie in Kombination mit durch Phorbol ester hervorgerufener Aktivierung von ROS. 59 Patienten nahmen an der Studie teil. Als Ergebnis zeigt sich, dass die Konzentration von Ascorbinsäure bei Asthenozoospermie sowie erhöhter ROS-Aktivität im Vergleich zu Normozoospermie mit erhöhter ROS-Aktivität signifikant reduziert ist. (Lewis et al. 1997). Eine weitere Studie vom Evidenzniveau 2b von 1995 bestätigt eine signifikante Korrelation zwischen Seminalplasmalevel von Vitamin C und des Prozentsatzes morphologisch normaler Spermatozoen sowie der Aktivität von ROS. Eine reduzierte Konzentration von Vitamin C im Seminalplasma könne somit einen Indikator für eine erniedrigte Protektion vor ROS Aktivierung bei Männern mit Normozoospermie darstellen (Thiele et al. 1995).

5.1.1.2. Wirkung von Vitamin C Supplementation

Die aktuelle Studienlage soll in Tab.13 veranschaulicht werden. Insgesamt zeigt sich in allen Studien eine signifikante Verbesserung von Samenparametern durch die

- Ergebnisse -

Supplementation. Dagegen zeigt sich kein Parameter in keiner Studie durch Vitamin C negativ beeinflusst. Dies wird dreimal anhand von oraler Gabe, davon handelt es sich einmal um ein Tierexperiment, sowie jeweils einmal bei Gabe in vitro und intraperitoneal beim Tierexperiment gezeigt.

Tabelle 13: aktuelle Studienlage zur Wirkung von Vitamin C-Supplementation auf Samenparameter von Männern mit gestörter Fertilität

Autor und Jahr	Evidenz	Studien-Teilnehmer	Supplementation	Beeinflussende Faktoren/ Morbiditäten	Ergebnis
(Fraga et al. 1991)	2b	61 männliche Probanden	5-250mg/d oral	/	Sign. Schutz der Spermien vor endogenem oxidativen Stress
(Fanaei et al. 2014)	2b	15 männliche Probanden	600µm In vitro in Samenkulturen	OAT-Syndrom	Sign. erhöhte Lebensrate und verbesserte Motilität der Spermien durch Vitamin C
(Vijayprasad et al. 2014)	/	Ratten	10-30mg/kg/day oral	Unter Stress	Signifikant erhöhte Anzahl und verbesserte Motilität der Spermien bei Dosierung von 10, 20 oder 30mg/kg/d
(Talebi et al. 2014)	/	Mäuse	10mg/kg/d Intra-peritoneal	Diabetes mellitus (DM)	Sign. Verbesserung von Anzahl, Motilität, Morphe und Überlebensrate nach Senkung aller durch DM
(Cyrus et al. 2015)	1b	115 männliche Probanden	250mg/d oral	Varicocelektomie bei vorausgeg. Varicocele	Sign. Verbesserung Morphe und Motilität

5.1.1.3. Wirkung von Vitamin C und Vitamin E in Kombination

Eine randomisierte placebokontrollierte Studie des Evidenzniveaus 1b von 1999 untersucht die Wirkung von Vitamin C und Vitamin E in hohen Dosierungen von 1000mg Vitamin C und 800mg Vitamin E oral über 56 Tage bei Männern mit Asthenozoospermie. Durch die Supplementation kann keine Verbesserung von Überlebensrate sowie Spermienkonzentration, -volumen, -anzahl sowie –motilität festgestellt werden. Auch ist die Schwangerschaftsrate unverändert (Rolf et al. 1999).

Bei künstlicher Befruchtung durch intrazytoplasmatischer Spermieninjektion zeigt sich in einer Studie mit dem Evidenzniveau 2b bei 38 Männern mit erhöhter spermataler DNA-Fragmentierung durch antioxidative Therapie mit jew. 1g Vitamin C und E täglich über zwei Monate keine verbesserte Prognose der Fertilisation (Greco et al. 2005).

5.1.1.4. Vitamin C in Kombination mit Antioxidantien

Zudem gibt es einige Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Vitamin C kombiniert mit anderen Antioxidantien beschäftigen. Hier lässt sich die Wirksamkeit in vivo nachweisen: Eine Studie mit Evidenzniveau 2b der Urologischen Abteilung der Dokkyo Medical University zeigt eine signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate durch Supplementation verschiedener Antioxidantien. Den 169 Männern mit OAT-Syndrom wurde über sechs Monate 89mg Vitamin C, 40mg Vitamin E sowie 120mg CoenzymQ verabreicht. Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Spermienkonzentration und –motilität (Kobori et al. 2014). Ein ähnliches Studiendesign verwendet eine römische Studie, die über vier Monate 114 OAT-positive, infertile Männer untersuchte, die über diesen Zeitraum hinweg mit mehreren verschiedenen z.T. ebenfalls antioxidativ wirksamen Substraten (L-Carnitin, Acetyl-L-Carnitin, Fructose, Zitronensäure, Selen, Coenzym Q10, Zink, Vitamin C, Vitamin B12 und Folsäure, jeweils im mg-Bereich) über vier Monate supplementiert wurden. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Motilität, allerdings gibt es keine Effekte auf die Morphologie der Spermien (Busetto et al. 2012). Eine weitere Studie mit ähnlichem Studiendesign zeigt nach der Gabe von 1500mg L-Carnitine, 60mg Vitamin C, 20mg Coenzyme Q10, 10mg Vitamin E, 10mg Zink, 200µg Vitamin B9, 50µg Selen sowie 1µg Vitamin B12 pro Tag über drei Monate hinweg bei 20 erkrankten Männern erhöhte Konzentration, Motilität sowie verbesserte Morphe

der Spermien. Zudem zeigt sich die DNA Integrität der Spermien erhöht (Abad et al. 2013).

5.1.1.5. Antioxidantien und spätere Komplikationen durch eingeschränkte Spermienqualität

Nur eine Studie mit dem Evidenzniveau vier kann zu diesem Thema Betrachtung finden. Bei Männern mit erhöhter DNA-Fragmentation oder erhöhter Anzahl von Thiobarbitursäure reaktiven Substanzen (TBARS, siehe zu dieser Substanz auch 5.1.7.1. Präeklampsie) der Spermien, deren Frauen an wiederholt auftretenden frühzeitigen Aborten leiden, kann durch Supplementation von Antioxidantien über drei Monate (beta-Karotin (5000IU), Vitamin C (60mg/d), Vitamin E (30IU), und Zink (15mg)) eine signifikant erniedrigte Abortrate beobachtet werden (Gil-Villa et al. 2009).

5.1.2. Fertilitätsstörung bei der Frau

Genauso bedeutend für den unerfüllten Kinderwunsch gebärfähiger Paare stellt sich die weibliche Sub- oder Infertilität dar. Allerdings finden sich im Zusammenhang mit Therapie durch Antioxidantien weitaus weniger Studien im Vergleich zur männlichen Infertilität.

Die Studienlage soll anhand der folgenden Tab.14 veranschaulicht werden, aufgrund der niedrigen Studienzahl werden sowohl Studien über die alleinige Gabe von Vitamin C als auch Studien über die Gabe von Vitamin C in Kombination in einer Tabelle angeführt. Insgesamt zeigt sich die Studienlage ambivalent, sowohl im Studiendesign als auch im Ergebnis lässt sich keine Einheit erkennen.

- Ergebnisse -

Tabelle 14: aktuelle Studienlage zu Fertilitätsstörungen bei der Frau

Autor und Jahr	Evidenz	Studiendesign	Probandenzahl	Ergebnis
(Griesinger et al. 2002)	1b	Supplementation von 1,5 oder 10 g/d Vitamin C über 14 d vor in-vitro-Fertilisation	620	Kein Effekt auf die Schwangerschaftsrate
(Crha et al. 2003)	2b	Supplementation von tgl. 500mg Vitamin C über Monate	76	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. Erhöhung der Schwangerschaftsrate bei Nichtraucherinnen • kein Effekt bei Raucherinnen
(Mier-Cabrera et al. 2008)	1b	Kombinierte Supplementation von 343mg Vitamin C und 84mg Vitamin E über 6 Monate bei Frauen mit Endometriose	34	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Effekt auf die Schwangerschaftsrate • nach vier Monaten erniedrigte Level an Markern für oxidativen Stress in Plasma und Peritonealer Flüssigkeit
(Ozkaya und Naziroglu 2010)	1b	Gabe von Multivitaminen (u.a. Vitamin C) sowie Mineralien während in-vitro-Fertilisation	69	Reduktion von Lipidperoxidation sowie Erhöhung von Vitamin C, E und GSH in Serum und Follikelflüssigkeit

5.1.3. Infektiöse Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft

Betrachtet man Vitamin C in Bezug auf maternale Infektionen während der Schwangerschaft, so lässt sich insgesamt eine eher geringe Anzahl an Studien finden. Die Mehrzahl der Studien geht hierbei auf spezifische Krankheitsbilder ein.

5.1.3.1. *Vitamin C und Häufigkeit von Infektionen*

Eine prospektive Studie des Evidenzniveaus 2b von 1993 weist eine negative Korrelation zwischen dem leukozytären Level von Vitamin C und der Prävalenz von Infektionen nach. Es wird angenommen, dass der Bedarf an Vitamin C durch Infektionen steigt (Casanueva et al. 1993).

5.1.3.2. *Vitamin C und Infektionen des Harntraktes*

Eine einfach-verblindete Studie aus Mexico stammende Studie des Evidenzlevels 2b widmet sich dagegen dem Effekt von Vitamin C auf Infektionen des Harntraktes. Durch eine tägliche Supplementation von 100mg Ascorbinsäure zeigt sich die Infektionsrate der schwangeren Frauen signifikant reduziert, auch wird die Gesundheit insgesamt als besser bezeichnet, wobei nicht nachvollziehbar ist, an welchen Parametern diese festgemacht wird (Ochoa-Brust et al. 2007).

5.1.3.3. *Vitamin C in Gemischen*

Zwei in Afrika durchgeführte Studien beleuchten den Effekt von Antioxidantien auf verschiedene Infektionen. In Nigeria wurde untersucht, ob malariainduzierte Parasitämien einen Effekt auf den oxidativen Haushalt des Körpers zeigen, was eine Behandlung mit Antioxidantien oder Vitamin C im Speziellen nahelegen würde. Hier zeigt sich keine Veränderung des oxidativen Stresses, gemessen am Serumwert von Vitamin C und E, Malondialdehyd und Vitamin A (Nwagha et al. 2011). In Tansania kam man 2010 in einer doppelblinden und placebokontrollierten Studie zu dem Ergebnis, dass Supplementation mit Vitamin C sowie E und B im Komplex dem nachteiligen Effekt einer HIV Infektion auf die Schwangerschaft entgegenwirken kann (Kawai et al. 2010).

5.1.4. Effekt auf Organsysteme des Fetus

Der Effekt von Vitamin C auf Organsysteme des Fetus wird in einigen Studien indirekt untersucht, indem Effekte einer Defizienz des Vitamins anhand von Tierexperimenten sowie in vitro erforscht werden. Zudem liegt eine Studie vor, welche die Wirkung einer Supplementation von Vitamin C, E und Zink kombiniert im speziellen Fall einer Arsenbelastung während der Schwangerschaft untersucht.

5.1.4.1. Effekte von Vitamin C-Defizienz auf fetale Organsysteme

Eine 1994 veröffentlichte Studie an Schweinen beleuchtet die möglichen Folgen auf das vaskuläre und skelettale System für Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Defizienz an Vitamin C aufwiesen. Schwere Schädigungen werden hierdurch an Uterus und Feten festgestellt. In fetalen sowie maternalen Anteilen der Plazenta werden Hämorrhagien und Hämatoeme beobachtet, zudem führt die Vitamin C-Defizienz beim Fetus zu generalisierten Ödemen sowie subkutanen Blutungen. Weiterhin können negative Effekte auf die Skelettbildung festgestellt werden. Die Ossifikation des Skelettes ist gestört, makroskopisch werden Schwellungen der Costochondralen Verbindungen sowie Trennung der epiphysalen Knorpel von der Spongiosa der Rippen und Schenkelknochen sichtbar. Als weitere Veränderung zeigt sich eine Lockerung des Periosts von der Knochenrinde, was oft zu periostalen Blutungen führt. Mikroskopisch sind nur wenig normale Osteoblasten sichtbar (Wegger und Palludan 1994).

Des Weiteren sind drei Studien vorhanden, die sich mit Effekten auf das fetale Zentralnervensystem auseinandersetzen. Die ersten beiden zeigen den Effekt in vivo, während die dritte die Wirkung in vitro untersucht und damit zelluläre Effekte aufzeigt.

So untersucht eine 2010 veröffentlichte Studie den möglichen Zusammenhang von Vitamin C Mangel und Zellschädigung beim Feten anhand von Experimenten an Mäusen in Abhängigkeit eines Kanals welcher für den Transport von Vitamin C in multiple Organe zuständig ist: dem Natrium-abhängige SVCT2-Kanal. Untersucht wurden Feten mit Genotyp SVCT2 (-/-), SVCT2 (-/+) sowie SVCT2 (+/+). Mäuse ohne besagten Kanal (also Genotyp SVCT2 (-/-)) zeigen ein signifikant erniedrigtes Level an Vitamin C in Plazenta, Kortex und Lunge und sind nach der Geburt meist

nicht lebensfähig. Zudem sind bei niedrigen Werten von Ascorbat, bedingt durch Genotyp SVCT2 (-/-), verschiedene Marker für oxidativen Stress signifikant erhöht: Malondialdehyd (im Folgenden MDA), Isoketale, F(2)-Isoprostane und F(4)-Neuroprostane. Vitamin C-Mangel aufgrund der fehlenden Expression besagten Kanals führt demzufolge zu oxidativem Stress. Zudem zeigen sich auf das fetale Gehirn bei Mäusen mit Genotyp SVCT(-/-) folgende Effekte: es kommt zu schweren Blutungen in Kortex und Hirnstamm, begleitet von Zellverlusten, erhöhter Apoptoserate und Unterbrechungen der Basalmembran. Die histologischen Veränderungen werden in Abb.2 verdeutlicht. Gleichzeitig zeigt sich auch in anderen Geweben eine erhöhte Rate an Zellverlust (Harrison et al. 2010).

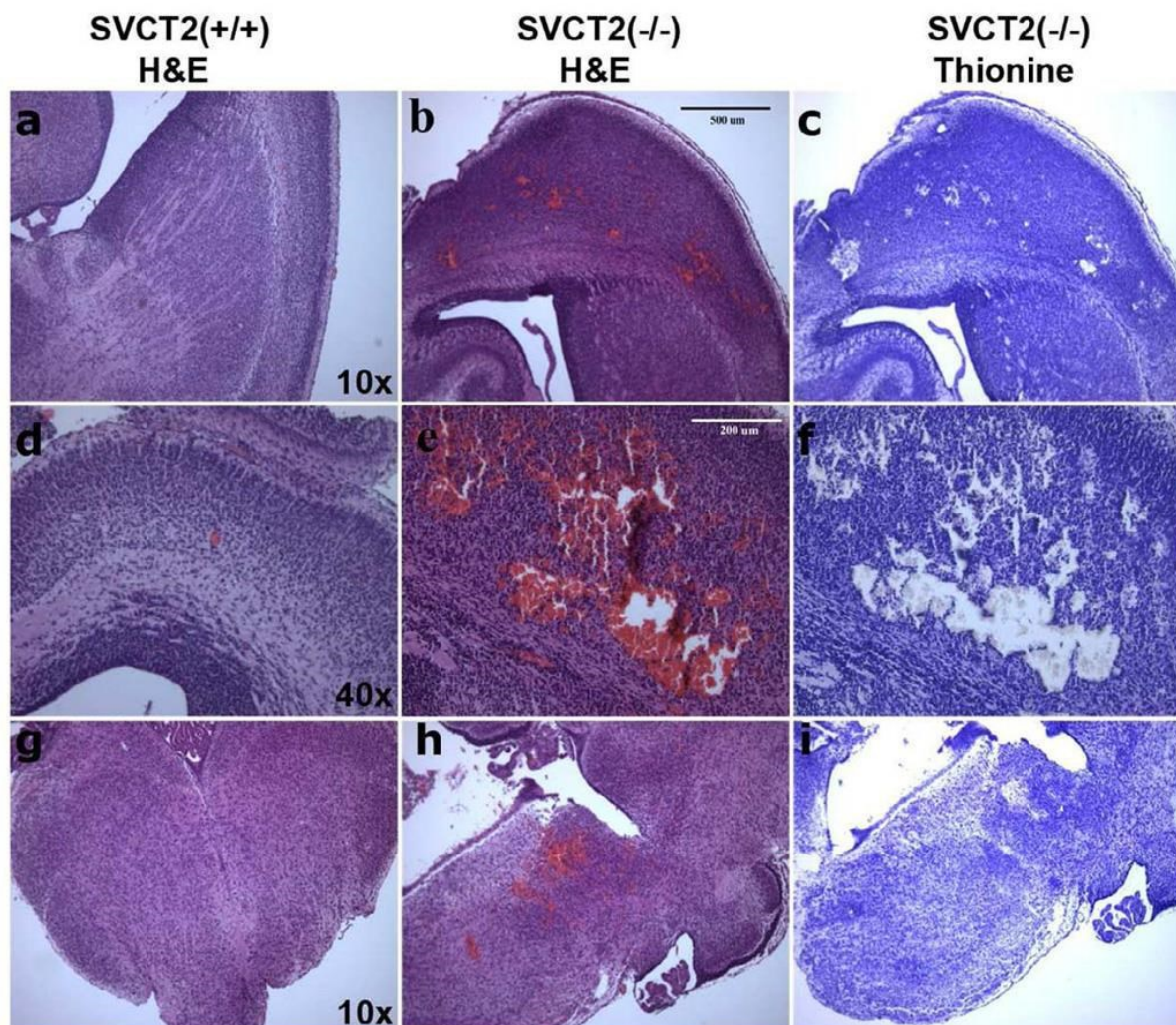


Abbildung 2: Histologische Veränderung von Gehirnzellen bei SVCT(+/-) und SVCT(-/-)

Im cerebralen Gewebe der Mäuse mit Genotyp SVCT(-/-) zeigen sich im Vergleich zu Genotyp SVCT(+/-) Einblutungen sowie weniger dichtes Gewebe, was durch eine H&E- sowie eine Thionine-Färbung gezeigt wird (Harrison et al. 2010).

Eine andere Studie beschreibt, dass Vitamin C für die frühe fetale Entwicklung wichtig zu sein scheint. Durch Tierexperimente an Schweinen zeigt sich die fetale Hirnmasse durch Vitamin C-Defizienz signifikant erniedrigt (Schjoldager et al. 2015). Eine weitere, 1992 veröffentlichte Studie untersucht die Wirkung von Vitamin C-Defizienz auf das fetale Gehirn anhand von In vitro-Zellkulturen. Werden die Zellen mit einer lediglich niedrigen Konzentration des Vitamins in Verbindung gebracht, so führt dies zunächst zu Inhibition der Synthese verschiedener Proteine, dann zum Zelltod. Astrozyten zeigen eine relativ geringe Reaktion auf die Vitamin C-Defizienz, während Neurone stärker reagieren (Hisanaga et al. 1992).

Zur Verdeutlichung sind die Ergebnisse in Tab.15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Wirkungen maternaler Vitamin C-Defizienz während der Schwangerschaft auf fetale Organsysteme

Autor und Jahr	Studienart	Ergebnisse
(Hisanaga et al. 1992)	In vitro	<ul style="list-style-type: none">• Verstärkte Inhibition der Proteinsynthese sowie damit verbunden vermehrter Zelltod• besonders bei Neuronen, weniger bei Astrozyten
(Wegger und Palludan 1994)	Tier-experimente an Schweinen	<ul style="list-style-type: none">• Hämorrhagien und Hämatome der Plazenta• Generalisierte Ödeme und subkutane Blutungen• Mehrfach gestörte Ossifikation
(Harrison et al. 2010)	Tierexp. an Mäusen	<ul style="list-style-type: none">• signifikante Erhöhung von MDA, Isoketal, F-Isoprostad und F-Neuroprostat als Marker für oxidativen Stress• Kortex und Hirnstamm: schwere Hämorrhagien, Zellverluste, erhöhte Apoptoserate, Unterbrechungen der Basalmembran• andere Gewebe: erhöhte Rate an Zellverlusten
(Schjoldager et al. 2015)	Tierexp. an Schweinen	signifikant erniedrigte Hirnmasse

5.1.4.2. Wirkung von Vitamin C-Supplementation auf das respiratorische System

Zudem liegt eine tierexperimentelle Studie an Ratten vor, welche die Wirkung von Vitamin C-Gabe während der Schwangerschaft in einer Dosierung von 0,5mg/kg KG/d auf das Lungenparenchym Neugeborener untersucht. Es zeigt sich ein Rückgang des Lungenparenchyms. Bei zusätzlichem Nikotinabusus zeigt sich eine protektive Wirkung von Vitamin C auf das Lungenparenchym, was die Ergebnisinterpretation erschwert (Maritz und Rayise 2011).

5.1.4.3. Wirkung von Vitamin C und E sowie Zink bei Organschädigung nach Arsenbelastung

Eine 2013 veröffentlichte Studie beleuchtet den Effekt von mehreren in Kombination gegebenen Antioxidantien auf fetale Organe. Genauer wurde hier untersucht, ob sich Arsenbelastung (As) während Schwangerschaft und Stillzeit auf Leber und Nieren von Ratten auswirkt. Zudem wurde der mögliche positive Effekt von Vitamin C, E und Zink auf diese Problematik untersucht.

Arsen (im Folgenden As) ist in der Natur allgegenwärtig, dadurch ist der Kontakt des menschlichen Körpers zu As nicht ungewöhnlich. Kontakt kann durch atmosphärische Luft, Grundwasser sowie Nahrungsquellen entstehen, besonders aber durch Aktivitäten in der Natur. As wird mit der Schädigung einer Vielzahl von Organsystemen in Verbindung gebracht: der äußeren Haut, des Nervensystems, der Atemorgane, des kardiovaskulären Systems, des hämatopoetischen Systems, des Immunsystems, des endokrinen Systems, der Leber und der Nieren, der Fortpflanzungsorgane sowie der grundsätzlichen Entwicklung. Es wurde zudem beschrieben, dass Arsen zu epigenetischen Veränderungen sowie genetischen Mutationen führen kann (Mohammed Abdul et al. 2015). Eine Richtlinie der WHO besagt, dass Arsen im Trinkwasser den Wert von 10µg/L nicht überschreiten darf, gerade in ärmeren Ländern wie z. B. Bangladesch wird dieser Wert aber oft nicht eingehalten (Flanagan et al. 2012). Exposition intrauterin sowie in den ersten Lebensjahren erscheint besonders gefährlich: retrospektiv kann gezeigt werden, dass die Inzidenz für Lungenkrebs sowie Blasenkrebs signifikant erhöht ist, selbst bis zu 40 Jahre nach der frühen Exposition (Steinmaus et al. 2014). Ein erhöhtes Level

an Arsen im Trinkwasser zeigt zudem eine positive Assoziation mit Geburtsdefekten (Wu et al. 2014).

In der oben genannten Studie ließen sich folgende Effekte herausfinden: Sind Ratten während Schwangerschaft und Stillzeit einer erhöhten Konzentration an Arsen (50mg/L) ausgesetzt, so zeigt sich bei den Kindern eine signifikant erhöhte Konzentration von Lebercholesterin sowie Triacylglyceriden, während die Aktivität der Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie der alkalischen Phosphatase (ALP) erhöht ist. Wurde den schwangeren bzw. stillenden Ratten zusätzlich zu Arsen die genannte Kombination von Antioxidantien verabreicht, so kann diesen Effekten komplett entgegengewirkt werden. Als weiteren Effekt von Arsen zeigt sich die Produktion von TBARS (Thiobarbitursäure reaktive Substanz, siehe zu dieser Substanz auch 5.1.7.1. Präeklampsie) in Leber und Nieren sowie die Aktivität der hepatischen Gluthation Peroxidase (GPx) erhöht, während die Aktivität der Katalase abnimmt. Durch die Antioxidantien zeigt sich ein vollständiger Rückgang der Erhöhung der TBARS, allerdings zeigt sich kein Einfluss auf GPx sowie Katalase. Zusammenfassend zeigen Antioxidantien folglich beim Tierexperiment einen positiven Effekt auf pränatale Arsenexposition (Pineda et al. 2013).

5.1.5. Nikotinabusus während der Schwangerschaft

Nikotinabusus bei schwangeren Frauen stellt sich als weitreichende Problematik dar, welche bei den Kindern zu zahlreichen Komplikationen führen kann (siehe Einleitung, Kapitel 2.3.3. Konsum von Genussmitteln, Unterpunkt „Rauchen“). Auf die Studienlage eingehend sollen in diesem Abschnitt folgende indirekt oder direkt schädigende Wirkungen des Nikotins auf den Fötus untersucht werden: Veränderungen der Placentafunktion, Effekte auf die Respiration, sowie Wirkungen auf das kardiale und auf das neuronale System.

Verschiedene Studien sind vorhanden, welche sich mit Vitamin C in Bezug auf diese Thematik beschäftigen.

5.1.5.1. Beeinflussung der Placentafunktion

Eine Studie untersucht die Fragestellung anhand von Tierexperimenten an Makaken. Die aktuelle Studie von 2015 widmet sich dem Thema, indem das Volumen des plazentalen Blutflusses genauer betrachtet wird. Da Nikotin diesen signifikant verringert, kommt es als Folge zu einer verringerten Blutversorgung des Feten. Vitamin C konnte dieser Komplikation signifikant entgegenwirken (Lo et al. 2015).

Auch in vitro lässt sich der Effekt von Ascorbat zeigen: Anhand von Lungenendothel sowie Kulturen von Plazentalzotten wird in einer Studie der Effekt von Vitamin C getestet. Zusätzlich wurden Vitamin E sowie N-Acetylcystein (nachfolgend NAC) untersucht. Alle Substanzen wurden allein sowie in Kombination getestet. Zur Bewertung wurde das Level von GSH (Gluthation) sowie MDA (Malondialdehyd) betrachtet, welche beide Marker für durch Nikotin hervorgerufenen oxidativen Stress der Plazenta, sowie Proliferation und Vitalität von Trophoblastzellen sind. Zudem wurden Plazentazellen (im Speziellen: JEG-3-Zellen) betrachtet. Während die drei Substanzen auf GSH unter Einfluss von Nikotin keine Wirkung zeigen, kann die nikotininduzierte Veränderung von sowohl MDA als auch der Plazentazellen durch die Testsubstanzen positiv beeinflusst werden. Nach einer 24-stündigen Exposition zeigt sich bei den JEG-3-Chorionkarzinomzellen, die als Modell für Trophoblastzellen benutzt wurden, ein signifikanter Rückgang, der durch die Substanzen aufgehalten werden kann. Dies geschieht in Abhängigkeit von der Dosierung (10^{-12} M- 10^{-8} M): je höher dosiert die Supplementation der Substanzen erfolgt, desto schlechter ist der schützende Effekt, wie Abb.3 verdeutlicht. Durch Vitamin C kann eine vollständige Kompensation der durch Nikotin ausgelösten plazentalen Zelldestruktion bewirkt werden, wobei sich dieser Effekt bei hohen Konzentrationen ins Gegenteil umkehren kann. Dies kann durch Untersuchung des antiproliferativen Effektes auf JEG-3-Zellen der Plazenta durch Nikotin in Abhängigkeit von Vitamin C gezeigt werden (Gallo et al. 2010).

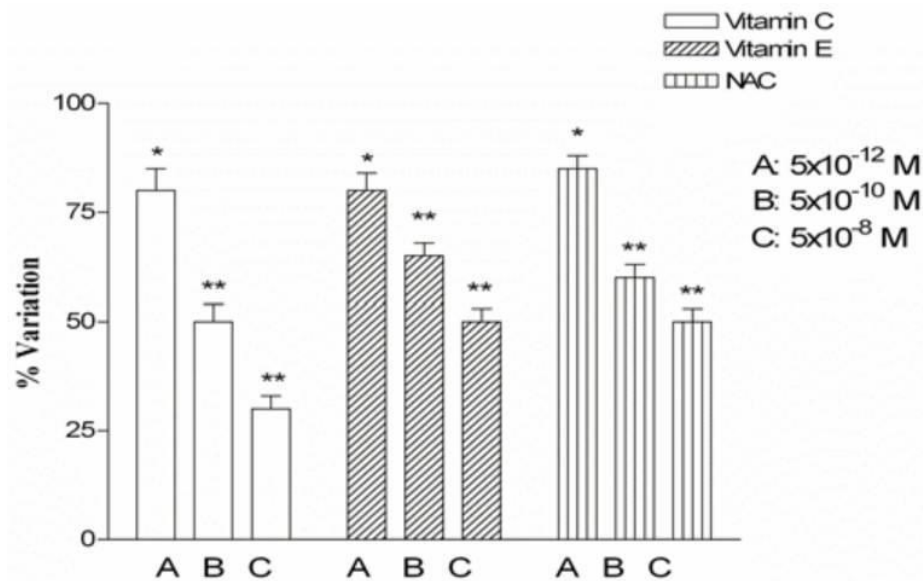


Abbildung 3: Antiproliferativer Effekt auf JEG-3-Zellen durch Nikotin in Abhängigkeit der Konzentration von Vitamin C, Vitamin E sowie NAC

In Abhängigkeit von der Konzentration zeigt sich bei Vitamin C der höchste antiproliferative Effekt. Auch bei NAC und Vitamin E ist dieser zu beobachten, fällt im Vergleich zu Vitamin C aber moderater aus. (Gallo et al. 2010).

Des Weiteren zeigt sich in einer Zweitanalyse einer Studie von 2014 mit Evidenzniveau 1b durch gleichzeitige Gabe von Vitamin C und E bei rauchenden Schwangeren eine signifikante Reduktion der Rate an Plazentalösungen und Frühgeburten. Die multizentrische Studie, an der 16 Zentren teilnahmen, vergab jeweils eine Kombination aus täglich 1000mg Ascorbinsäure und 400IU Vitamin E oder ein Placebo an die teilnehmenden Frauen (Abramovici et al. 2014).

5.1.5.2. Wirkungen auf das respiratorische System

Einige Studien nähern sich der Fragestellung nach einer möglichen präventiven oder kurativen Wirkung von Vitamin C auf eine nikotininduzierte Lungenschädigung von Neugeborenen durch Tierexperimente, zudem kann auch eine Studie an werdenden Müttern Betrachtung finden. Die Ergebnisse sind in Tab.16 zusammengefasst. Bei allen betrachteten Studien lässt sich ein positiver Effekt nachweisen.

Tabelle 16: Wirkungen von Vitamin C auf das respiratorische System Neugeborener sowie Kleinkinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten

Autor und Jahr	Studienart	Dosierung	Ergebnisse: Verbesserungen durch Nikotin verschlechterter Parameter
(Proskocil et al. 2005)	Tierexperiment an Rhesusaffen	250mg/d	Neugeborene: <ul style="list-style-type: none">• Erhöhte Expirationsrate• Verminderung von Apoprotein B im Surfactant• kein Einfluss auf erhöhtes Cortisol- sowie Zytokinlevel
(Maritz und Rayise 2011)	Tierexperiment an Ratten	0.5mg/kg KG/d	Neugeborene: Verminderter Rückgang von Lungenparenchym durch Vitamin C
(McEvoy et al. 2014)	RCT an 159 Raucherinnen und 76 Nicht-raucherinnen	500mg/d	Kinder nach einem LJ: positiver Effekt auf die pulmonale Funktion sowie selteneres Husten

5.1.5.3. Wirkungen auf das kardiale System

Es ist eine Studie vorhanden, welche eine Aussage über mögliche Effekte auf das kardiale System trifft. In der tierexperimentellen Studie an Rhesusaffen zeigt sich kardial Noradrenalin erniedrigt, was zu einer verminderten Aktivität des Sympathikus führt. In Stresssituationen für das Neugeborene, wie z.B. bei einem hypoxischen Ereignis, kann das Kind so weniger effektiv entgegensteuern, da hierfür die sympathische Innervation maßgeblich ist. Die Schädigung wird sich somit schneller manifestieren. Wird neben der Nikotin-Gabe Vitamin C supplementiert, so kann eine Kompensation der schädigenden Wirkung nachgewiesen werden (Slotkin et al. 2011).

5.1.5.4. Wirkungen auf das neuronale System

Einige Studien nähern sich der Thematik durch Tierexperimente, davon zwei an Rhesusaffen und eine an Ratten durchgeführt. Die Studienlage soll zur Übersicht in Tab.17 dargestellt, und im Folgenden genauer erläutert werden. Auch hier zeigt sich eindeutig eine Verbesserung durch Vitamin C, wobei sich diese in verschiedenen spezifisch untersuchten neuronalen Vorgängen widerspiegelt.

Tabelle 17: Wirkungen von Vitamin C auf das neuronale System Neugeborener, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten

Autor und Jahr	Tierart	Untersuchte nikotininduzierter Effekt	Effekt von Vitamin C
(Slotkin et al. 2005)	Rhesusaffen	Hochregulation des nAChR (cerebraler Acetylcholinrezeptor); Restriktion von zellulärer Größe und Metabolismus	<ul style="list-style-type: none">• Kein Effekt auf Hochregulation nAChR• protektive Wirkung auf Zellen aus Hirnregionen, welche besonders sensibel auf oxidativen Stress reagieren
(Slotkin et al. 2011)	Rhesusaffen	Erhöhung des Serotoninlevels im Stammhirn mit reaktiver Überaktivität	Kompensatorischer Rückgang des Serotoninlevels im Stammhirn
(Naseer et al. 2011)	Ratten	Erhöhte Expression cerebraler GABA (A) und GABA (B)-Kanäle	Kompensatorisch niedrigere Expression der Kanäle

In der 2011 an Rhesusaffen durchgeführten Studie, in welcher eine Supplementation eines für Raucher normales Serumlevel an Nikotin erfolgte, zeigt sich das Serotoninlevel im Stammhirn beim Neugeborenen maßgeblich erhöht, was zu einer Überaktivität dieser Region führt. Im Falle eines SIDS (sudden infant death syndrom), dem plötzlichen Kindstod, verändert sich das Gehirn auf dieselbe Weise. Erfolgt zusätzlich eine Supplementation von Vitamin C, so kann hier eine Kompensation der schädigenden Effekte nachgewiesen werden (Slotkin et al. 2011). In der zweiten

betrachtete Studie, ebenfalls an Rhesusaffen, wird der cerebrale Acetylcholinrezeptor (nachfolgend nAChR) erforscht. Dieser Rezeptor kontrolliert insbesondere Replikation und Differenzierung neuronaler Zellen. Nikotin bewirkt eine Hochregulation von nAChR, gleichzeitig kann bei neuronalen Zellen eine Restriktion von Größe und Stoffwechsel nachgewiesen werden. In Verbindung mit Vitamin C kommt es zu verschiedenen Effekten: einerseits zeigen sich nAChRs weiterhin hochreguliert, während Ascorbinsäure gleichzeitig einen protektiven Effekt auf jene Zellen spezifischer Hirnregionen zeigt, die besonders sensibel auf oxidativen Stress reagieren (Slotkin et al. 2005). In einer Studie an Ratten konnte außerdem ein neuroprotektiver Effekt von Vitamin C auf das pränatale Gehirn gezeigt werden. Durch Nikotin erhöht sich die Expression von zerebralen GABA(A) und GABA(B) Kanälen. Wurde Vitamin C zusätzlich verabreicht, konnte dem entgegengewirkt werden (Naseer et al. 2010).

5.1.6. Alkoholabusus während der Schwangerschaft

Auch zum Thema Alkoholkonsum in der Schwangerschaft sind in Bezug auf Vitamin C einige Forschungsarbeiten vorhanden. Alle betrachteten Studien weisen eine Korrelation bzw. einen positiven Effekt durch das Antioxidans nach.

5.1.6.1. Korrelation zwischen Alkoholabusus während der Schwangerschaft und Vitamin C

In einer Kohortenstudie an 117 werdenden Müttern mit Evidenz 2b kann eine Korrelation zwischen Alkoholabusus der Mutter und dem Level an Vitamin C des Nabelschnurblutes nachgewiesen werden (Madruga de Oliveira et al. 2009).

5.1.6.2. Wirkung auf fetale Gehirnzellen sowie das kardiovaskuläre System

Das zerebrale Gewebe zeigt sich als besonders empfindlich für Schädigung durch oxidativen Stress, welcher durch Alkohol getriggert werden kann (siehe Einleitung, Kapitel 2.3.3. Konsum von Genussmitteln, Unterpunkt „Alkoholkonsum“). Dies bedeutet beim Fetus eine besondere Gefahr. So liegt es nahe, die Wirkung von Vitamin C spezifisch an Gehirnzellen zu erforschen, welche vorher mit Ethanol in Kontakt gebracht wurden. Zudem liegt eine Studie vor, welche die Wirkung von

Vitamin C auf durch Alkoholabusus während der Schwangerschaft geschädigte Kardiomyozyten untersucht.

Zwei Studien des Autors Naseer widmen sich dem Thema, jeweils pränatale Untersuchung von Ratten. Eine Studie zeigt eine durch Alkohol signifikant erhöhte Expression der zerebral inhibitorisch wirkenden GABA(A) und GABA(B) Kanäle in Kortex sowie Hippocampus, welcher durch Ascorbat entgegengewirkt werden kann (Naseer et al. 2010). In der zweiten Studie zeigt sich ein weiterer Weg der zerebralen Schädigung durch Alkohol: Die Aktivierung der BAX-abhängigen Caspasen 3 und 9 führt zu vermehrter Apoptose der Gehirnzellen. Wird Vitamin C in Addition gegeben, kann eine Verminderung von BAX, den Caspasen 3 und 9 sowie dem Apoptose-Marker Cytochrom C beobachtet werden. Gleichzeitig steigt die Konzentration des antiapoptotisch wirkenden Bcl2-Proteins. Zu Vitamin C wird folglich laut dieser Studie als Therapiemaßnahme bei Ethanol-induzierter Neurodegeneration geraten (Naseer et al. 2011).

Eine weitere durch Alkohol auftretende Komplikation beim Fetus ist die Malformation des kardiovaskulären Systems. Um die Wirkung von Alkohol sowie die möglichen protektiven Effekte der Ascorbinsäure zu zeigen, wurden Kardiomyozyten von Hühnern in Kulturen angelegt und daraufhin untersucht. Durch Ethanol zeigen sich eine verminderte Überlebensrate der Myozyten, sowie weniger Differenzierung der Muskelzellen. Wird Vitamin C dazu gegeben, so kann der Schädigung vollständig entgegengewirkt werden: die Kulturen unterscheiden sich hier nicht mehr von denen der Kontrollgruppe (Memon und Pratten 2009).

Zur Verdeutlichung und Zusammenfassung der Wirkungen dient Tab.18.

Tabelle 18: Effekte von Vitamin C auf neuronale sowie kardiale Schädigung des Kindes bei schwangerschaftlichem Alkoholabusus der Mutter

Autor und Jahr	Untersuchte Tiere	Untersuchte Wirkung von Alkohol	Ergebnisse
(Memon und Pratten 2009)	Hühner; Untersuchung von Kardiomyozyten in Kulturen	Verminderung Überlebensrate sowie erniedrigte Differenzierung der Kardiomyozyten	Vollständige Kompensation der Schädigung
(Naseer et al. 2010)	Ratten, Neugeborene	Erhöhte Expression von GABA(A) und GABA(B)-Kanälen in Kortex und Hippocampus	Kompensatorische Erniedrigung der Expression
(Naseer et al. 2011)	Ratten, pränatal	Aktivierung Bax-abhängiger Caspasen 3 und 9; dadurch vermehrte Apoptose von Gehirnzellen	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderung der Caspasen sowie von Apoptosemarkern • Steigerung antiapoptotischer Substanzen

5.1.7. Präeklampsie

Es ist eine Vielzahl an Studien vorhanden, welche die Wirkung von Antioxidantien auf Präeklampsie (im Folgenden PE) erforschen. Da die Pathogenese der Krankheit bis dato nicht vollständig bekannt ist, sie aber durch Hypertonie, Proteinurie und meist hinzukommend Ödeme zu einem hohen Leidensdruck und einer akuten Gefahr der Schwangeren führt, wird hier vermehrt Forschung betrieben. Eine Hypothese besagt, dass oxidativer Stress in der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielt (siehe Einleitung, 2.3.4. Präeklampsie). So liegt es nahe, die Wirkung von Antioxidantien auf PE weiter zu erforschen. Der Fragestellung lässt sich von zwei

Seiten nähern: Wird die Plasmakonzentration von Antioxidantien durch PE verändert?
Und haben Antioxidantien einen protektiven bzw. kurativen Effekt auf die Erkrankung?

5.1.7.1. Veränderung des Levels von Vitamin C

Einige Studien sind vorhanden, die sich mit Veränderungen des Levels von Vitamin C durch PE beschäftigen. Die Studienlage wird in Tab.19 näher beschrieben.

Tabelle 19: Studienlage zur Korrelation zwischen dem Niveau von Vitamin C und der Erkrankung an PE

Autor und Jahr	Studienart/ Evidenzniveau	Anzahl Studien-Teilnehmer	Ergebnisse
(Mutlu-Turkoglu et al. 1998)	In vitro	/	Placentar erhöhte Lipidperoxidation sowie placentare Erniedrigung von körpereigenen antioxidativ wirksamen Substanzen und von Vitamin C durch PE
(Madazli et al. 1999)	2b	43	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant erniedrigte Plasmakonzentration von Vitamin C durch PE • MDA als Produkt der Lipidperoxidation bei PE erhöht
(Kiondo et al. 2011)	3b	559	Signifikant erniedrigte Plasmakonzentration von Vitamin C durch PE
(Atiba et al. 2014)	3b	100	Keine signifikante Veränderung des Vitamin C-Plasmalevels durch PE
(Sarwar et al. 2015)	3b	324	Signifikant erniedrigte Serumkonzentration von Vitamin C durch PE

Die ersten beiden betrachteten Studien, als Fall-Kontroll-Studien
beide mit

Evidenzniveau 3b, zeigen eine signifikante Erniedrigung der Vitamin C-Konzentration

im Serum bzw. im Plasma (Sarwar et al. 2015, Kiondo et al. 2011). Auch die dritte, als Querschnittsstudie mit Evidenzniveau 2b, zeigt ein verändertes Plasmalevel von Vitamin C, zusätzlich kann eine Erhöhung der Lipidperoxidation durch PE gezeigt werden, indem Malondialdehyd (MDA) gemessen wird, welches sich als Marker dieser erhöht zeigt. Laut dieser Studie besteht ein Zusammenhang zwischen PE und oxidativem Stress (Madazli et al. 1999). Die vierte betrachtete Studie kann bei gleichem Evidenzniveau keine Veränderung der Plasmakonzentration von Vitamin C bei vorliegender PE nachweisen (Atiba et al. 2014). Die fünfte Studie untersucht in vitro das Plasmalevel auf durch PE veränderte Faktoren an Placentas. In der Plazenta von Frauen, welche an PE leiden, zeigen sich folgende Veränderungen: Die sog. Thiobarbitursäure reaktive Substanz (im folgenden TBARS) zeigt sich im Serumlevel signifikant erhöht, während die Level von Gluthation und Vitamin C erniedrigt sind. Auch zeigt sich die Aktivität von Gluthation Peroxidase (im folgenden GPx), Gluthation S-Transferase sowie Superoxid Dismutase (im folgenden SOD) erniedrigt. Im Plasma zeigt sich TBARS signifikant erhöht sowie die Aktivität der SOD erniedrigt, während das Level von Vitamin C und die Aktivität von GPx unverändert bleibt. Aus den Daten wird geschlossen, dass PE mit einer Imbalanz zwischen Lipidperoxidation und dem antioxidativen System assoziiert ist (Mutlu-Turkoglu et al. 1998).

5.1.7.2. Wirksamkeit von Vitamin C-Gabe in Behandlung sowie Prävention

Drei Studien beschäftigen sich mit der Möglichkeit, Vitamin C als Therapie oder als Prävention einzusetzen. Diese werden in Tab.20 zusammengefasst, wobei sich bei den vier betrachteten Studien eine ambivalente Studienlage zeigt. Zwei in vitro-Studien können eine auf verschiedenen untersuchten Wegen präventive Wirkung von Vitamin C feststellen, während eine Studie des Evidenzniveaus 2b bei verschiedenen Dosierungen einen Trend zur Inzidenzminderung, und eine der Evidenz 1b bei der Dosierung von 1000mg/d keinen Effekt auf die Inzidenz feststellt.

Tabelle 20: Vitamin C als Therapie oder Prävention von PE

Autor und Jahr	Studienart / Evidenz-niveau	Anzahl Studien-Teilnehmer	Dosierung Vitamin C bei oraler Gabe	Ergebnisse
(Poranen et al. 1998)	In vitro	Plazentas von 35 Frauen	/	Vitamin C reduziert Lipidperoxidation und erhöht Aktivität von antioxidativ wirksamen Enzymen bei Frauen mit PE
(Klemmensen et al. 2009)	2b	57 346	Verschiedene	Trend zur Inzidenzminderung von schwerer PE durch erhöhte Einnahme von Vitamin C
(Chen et al. 2009)	In vitro	/	/	Prävention eines möglichen Entstehungsweges der PE: Vitamin C verhindert oxidativen Stress in der Placenta durch <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung die Phagozytoserate nekrotischer Trophoblastzellen • Verhinderung steigender IL6-Sekretion • Verhinderung der Aktivierung phagozytischer Trophoblastzellen
(Kiondo et al. 2014)	1b	932	Ab 12.-22. SSW: 1000mg/d	Kein Effekt auf Inzidenz von PE

5.1.7.3. *Vitamin C und Vitamin E in Kombination*

Zur Wirkung von Vitamin C und E in Kombination als Prävention oder zur Behandlung von PE sind einige Studien vorhanden.

Die Studienlage zur Wirkung der Vitamine als Prävention für PE ist in Tab.21 dargestellt und zeigt nahezu einheitlich keinen positiven Effekt der Vitamine.

Des Weiteren soll die Möglichkeit einer Behandlung von PE durch die kombinierte Gabe von Vitamin C und E untersucht werden. Zwei Studien können hier Betrachtung finden.

Eine Studie von 2002 mit dem Evidenzniveau 2b untersucht an 192 Schwangeren Frauen die Wirkung von kombinierter Gabe 1000mg/d Vitamin C sowie 400mg/d Vitamin E als Behandlung von PE. Verschiedene Parameter für oxidativen Stress werden untersucht. Die durch PE verschlechterten Werte können durch die Supplementation nahe an den Wert gesunder Versuchsteilnehmer gebracht werden, die Supplementation zeigt sich somit hilfreich als Behandlungsmaßnahme (Chappell et al. 2002).

Bei der zweiten Studie von 2013 handelt es sich um ein in vitro-Experiment. Placentazellen von Schwangeren mit PE und DM Typ 1 wurden auf Veränderungen der Aktivität möglicherweise pathogenestisch wirksamer Kinasen untersucht. Die Aktivität von P38-Mitogen-Aktivierte Protein-Kinase α , Extrazellulär-Signalregulierte Kinase sowie der c-Jun NH2-Terminal-Kinase zeigt sich unverändert (Johnston et al. 2013).

Tabelle 21: Kombinierte Gabe von Vitamin C und E zur Prävention von PE

Autor und Jahr	Evidenz-niveau	Anzahl Studien-teilnehmer	Dosierung	Ergebnis
(Chappell et al. 1999)	1b	283	ab 16.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Signifikant erniedrigtes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE
(Beazley et al. 2005)	1b	100	ab 14.-20. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE
(Poston et al. 2006)	1b	2395	ab 14.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE
(Rumbold et al. 2006)	1b	1877; nulliparinus	ab 14.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE
(Spinnato et al. 2007)	1b	707	ab 12.-20. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE
(Suhail et al. 2008)	2b	63	Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Veränderte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> • MDA, GSSG sinken • GSH und Aktivität von SOD, GPx und Katalase steigt

- Ergebnisse -

Autor und Jahr	Evidenz-niveau	Anzahl Studien-teilnehmer	Dosierung	Ergebnis
(Fiore und Capasso 2008)	In vitro	/	/	Herabsetzung von durch Endothelin1 hervorgerufenem Stress auf Placentazotten
(Villar et al. 2009)	1b	1355	ab 14.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE
(Roberts et al. 2010)	1b	9969; nulliparinus	ab 14.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE
(McCance et al. 2010)	1b	749; DM Typ 1	ab 8.-22. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE
(Xu et al. 2010)	1b	2363	ab 12.-18. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE
(Kalpdev et al. 2011)	1b	50	Ab 13. SSW: Vitamin C: 1000mg/d + Vitamin E: 400IU/d	Kein verändertes Risiko für PE bei Frauen mit erhöhtem Risiko für PE (bei essentieller Hypertonie)

5.1.8. Frühgeburtenrate

Die Fragestellung, ob Ascorbat die Frühgeburtenrate verringern kann, wird von einigen Studien auf verschiedene Weise beantwortet. Die Mehrzahl der wissenschaftlichen Arbeiten spricht sich eher gegen einen Effekt des Antioxidans auf die Rate an Frühgeburten aus.

5.1.8.1. Effekte von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate

Die aktuelle Studienlage zu Effekten von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate zeigt sich zunächst ambivalent. Aufgeteilt in Klinische Studien und in vitro-Versuche wird sie in Tab.22 sowie in Tab.23 verdeutlicht.

In Tab.22 zeigt sich eine Unterscheidung zwischen Veränderungen des Vitamin C-Levels bei Frühgeburten (Studien 1 und 2) sowie Effekten von maternaler Supplementation während der Schwangerschaft auf die Frühgeburtenrate (Studien 3 und 4).

Des Weiteren werden in vitro-Experimente betrachtet, welche in der darauffolgenden Tab.23 beschrieben werden. Hier kann eine der betrachteten Studien in-vitro einen positiven Effekt darstellen, während sich zwei gegen eine Assoziation von Vitamin C mit Frühgeburten ausspricht.

Tabelle 22: Klinische Studien zur Wirkung von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate

Autor und Jahr	Evidenz-niveau	Teilnehmer-Anzahl	Dosierung von Vitamin C	Ergebnis
(Casanuev a et al. 1993)	2b	30	Messung des Levels ohne Supplementation	Sign. erniedrigtes Risiko für Ruptur chorioamniotischer Membran durch hohe Blutkonzentrationen in Leukozyten an Vitamin C
(Steyn et al. 2003)	1b	200; erhöhtes Risiko für Frühgeburten	Bis zur 34. SSW: Vitamin C 250mg/d	Risiko für Frühgeburten in Vitamingruppe signifikant erhöht
(Casanuev a et al. 2005)	1b	120	Ab 20. SSW: Vitamin C 100mg/d	Signifikant reduzierte Inzidenz für Rupturen der chorioamniotischen Membran durch Gabe von Vitamin C
(Joshi et al. 2008)	2b	140	Messung des Levels ohne Supplementation	Erhöhter oxidativer Stress und erhöhte Vitamin C-Level im Nabelschnurblut assoziiert mit Frühgeburten

Tabelle 23: In vitro-Experimente zur Wirkung von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate

Autor und Jahr	Teilnehmer-Anzahl	Dosierung von Vitamin C	Ergebnis
(Erichsen et al. 2006)	Blutproben von 843 Frauen	Untersuchung genetischer Polymorphismen in Membrantransportern SLC23A1 und -A2, welche für den Metabolismus von Vitamin C wichtig sind	Hemmende Polymorphismen des SLC23A2-Transporters assoziiert mit erhöhtem Risiko für Frühgeburten
(Mercer et al. 2010)	Eihäute von 6 Frauen	Präinkubation mit 1.0mM Vitamin C für 6 Stunden	Keine Inhibition der durch TNF-induzierten Schädigung der Eihäute durch Präinkubation mit Vitamin C
(Pressman et al. 2011)	Fruchtwasser von 73 Frauen	Messung des Levels ohne Supplementation	Kein Zusammenhang zwischen der Konzentration von Vitamin C im Fruchtwasser und dem Risiko für Frühgeburten

5.1.8.2. Auswirkung von Vitamin C und Vitamin E in Kombination

Zur Wirkung von Vitamin C und E kombiniert auf die Frühgeburtenrate sind einige Studien vorhanden, welche in Tab.24 aufgezeigt werden. Bei allen betrachteten Studien handelt es sich um randomisierte und placebokontrollierte Arbeiten, welche zudem alle die gleiche Dosierung von 1000mg/d Vitamin C sowie 400IU/d Vitamin E untersuchen. Es zeigt sich nahezu einheitlich kein positiver Effekt durch die Supplementation.

Tabelle 24: Effekte von Vitamin C und E in Kombination auf die Frühgeburtenrate

Autor und Jahr	Evidenz	Anzahl Studienteilnehmer	Dosierungen	Effekt der Vitamin-Gabe
(Chappell et al. 1999)	1b	160	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten
(Beazley et al. 2005)	1b	100	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten
(Poston et al. 2006)	1b	2395	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten
(Spinnato et al. 2007)	1b	707; hohes Risiko für PE	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten
(Xu et al. 2010)	1b	2363	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Sign. erhöhtes Risiko für vorgeburtliche Ruptur der chorioamniotischen Membran
(Mercer et al. 2010)	1b	73	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten

Autor und Jahr	Evidenz	Anzahl Studienteilnehmer	Dosierungen	Effekt der Vitamin-Gabe
(McCance et al. 2010)	1b	749; DM Typ 1	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Sign. reduzierte Frühgeburtenrate
(Hauth et al. 2010)	1b	9968; nulliparus	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten
(Roberts et al. 2010)	1b	9969; nulliparus	Vitamin C: 1000mg/d, Vitamin E: 400IU/d	Kein sign. verändertes Risiko für Frühgeburten

5.1.9. Effekte maternaler Einnahme auf Geburt und Kleinkindentwicklung

Mehrere Studien sind vorhanden, die sich mit der maternalen Vitamin C-Versorgung während der Schwangerschaft in Bezug auf verschiedene Bereiche von Geburt und Kleinkindentwicklung beschäftigen.

5.1.9.1. Effekte des Vitamin C-Levels während der Schwangerschaft auf Geburt sowie Kleinkindentwicklung

Die Studienlage zum Einfluss des maternalen Vitamin C-Levels auf Geburt und Kleinkindentwicklung wird in Tab.25 verdeutlicht. Es zeigt sich in allen vier betrachteten Studien eine positive Wirkung durch ein erhöhtes Vitamin C-Level.

Tabelle 25: Effekte von maternaler Vitamin C-Supplementation auf Geburt und Kleinkindentwicklung

Autor und Jahr	Evidenz	Anzahl Kinder	Studiendesign	Wirkung
(Martindale et al. 2005)	2b	1924	Evaluation des Effekts des Vitamin C-Levels im Nabelschnurblut (nach Geburt) sowie durch Fragebogen nach individueller Einnahme	Kurzatmigkeit und Ekzeme im 2.LJ von Einzelkindern signifikant niedriger bei hohen Vitamin C-Werten
(Hoppu et al. 2005)	2b	34	Evaluation des Effekts des Vitamin C-Levels in der Brustmilch sowie über Fragebogen nach individueller Einnahme	Erniedrigtes Risiko für Atopie in ersten 12 Monaten bei hohen Vitamin C-Werten
(Hong et al. 2008)	2b	317	Messung von Größe und Gewicht des Kindes bei der Geburt sowie sechs und 12 Monate später in Abhängigkeit des maternalen Serum-Vitaminstatus	Erhöhtes Gewicht und Größe zu allen Zeitpunkten bei hohen Vitamin C-Werten
(Duarte-Salles et al. 2013)	2b	50651	Effekt auf erniedrigtes Geburtsgewicht durch PAH-Exposition in Abhängigkeit der über Fragebogen erhobenen individuellen Zufuhr	Erhöhung des Geburtsgewichts nach Senkung durch PAH-Exposition

Einem speziellen Fall widmet sich letzte genannte Studie: Die Einnahme von Vitamin C während der Schwangerschaft wird als mögliche protektive Maßnahme bei Müttern

untersucht, welche des Öfteren polycystischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (im folgenden PAHs) ausgesetzt sind. Bei PAHs handelt es sich um eine Gruppe giftiger Schadstoffe, welche weitreichend in unserer Umwelt existieren. In den Körper gelangen sie u.a. über den Magen-Darm-Trakt und den Respirationstrakt. Schwangere sowie Neugeborene sind besonders gefährdet (Chen und Li 2015). Eine australische Studie von 2015 zeigt, dass es nicht unwahrscheinlich ist, dem Gift ausgesetzt zu sein: von den 4993 teilnehmenden Arbeitskräften kamen 5,9% mit dem Giftstoff in Kontakt (Driscoll et al. 2015). Die Studie, welche Vitamin C als mögliche Therapieoption bei dieser Problematik untersucht, zeigt, dass die Kinder von Müttern, welche PAHs ausgesetzt sind, im Schnitt ein geringeres Geburtsgewicht aufweisen. Vitamin C kann diesem Effekt entgegenwirken (Duarte-Salles et al. 2013).

5.1.9.2. Effekte von Vitamin C in Kombination mit anderen Vitaminen

Weitere Studien untersuchen den Effekt von Multivitaminen auf Geburt und Kleinkindentwicklung. So zeigt eine Studie des Evidenzniveaus 2b an 111 Mutter-Kind-Paaren, dass hohe Level in Serum und Nabelschnurblut der Vitamine A, E und C bei der Geburt einen schützenden Effekt auf die neuronale Entwicklung des Kindes haben, was durch Interaktion der Vitamine mit Schwermetallen erklärt wird und nach zwei Lebensjahren des Kindes durch die Beurteilung der intellektuellen Entwicklung der Kinder anhand eines Fragebogens überprüft wurde (Li et al. 2011).

In einer anderen Studie der Evidenz 1b wird der Effekt von Multivitaminen bei 886 HIV-infizierten Müttern auf die möglichen Komplikationen ihrer Kinder getestet. Aufgeteilt in vier Gruppen erhielten die Mütter entweder Multivitamine (20mg Thiamin, 20mg Riboflavin, 25mg Vitamin B6, 100mg Niacin, 50µg Vitamin B12, 500ng Vitamin C, 30mg Vitamin E, und 0.8mg Folsäure pro Tag), Vitamin A und beta-Karotin (5000IU und 30mg), alles in Kombination oder Placebo. Weiterhin wurde den Gruppen mit Vitamin A und beta-Karotin bei der Geburt zusätzlich 200000IU Vitamin A verabreicht. Wurden die Mütter während Schwangerschaft und Stillzeit mit Multivitaminen supplementiert, so konnte ein positiver Effekt auf die Wachstumsentwicklung der Kinder festgestellt werden. Durch zusätzliche Gabe von Vitamin A und beta-Karotin wurde der Effekt abgeschwächt (Villamor et al. 2005).

- Ergebnisse -

Eine Studie beschreibt zudem keinen Effekt durch Einnahme von Multivitaminen und Spurenelementen in hohen Dosen auf die frühe Entwicklung des Kindes. Die Studie des Evidenzniveaus 2b umfasst 4297 untersuchte Kinder. Eine mittlere Einnahme von 2141µg Retinol, 261µg beta-Karotin, 23,3mg Vitamin C, 1,1mg Vitamin E, 6,3µg Selen sowie 2,0mg Zink und 0,3mg Magnesium pro Tag wirkt sich hier nicht schützend auf die Entwicklung von DM Typ 1 aus, was anhand der Entwicklung von Autoimmunität gegen Betazellen erforscht wurde (Uusitalo et al. 2008).

5.2. Vitamin E

5.2.1. Fertilitätsstörung beim Mann

Wie schon in der Einleitung beschrieben, stellt Infertilität für viele Paare in gebärfähigem Alter ein entscheidendes Problem dar (siehe Einleitung, Kapitel 2.3.1.1. Fertilitätsstörung beim Mann). Wie im Kapitel zu Vitamin C gezeigt wird, sind einige Studien zur Wirkung von Antioxidantien bei diesem Krankheitsbild vorhanden (siehe Kapitel 5.1.1. Fertilitätsstörung beim Mann). Gleichmaßen lassen sich auch zu Vitamin E einige Forschungsergebnisse finden.

Bei den Arbeiten muss prinzipiell zwischen Studien allein an Vitamin E sowie solchen, welche Vitamin E in Kombination mit anderen Substanzen untersuchen, unterschieden werden. Zudem kann männliche Infertilität aufgrund verschiedener Ursachen erforscht werden. Weiterhin untersuchen die meisten Studien den Effekt der Antioxidantien nach Supplementation, es ist aber auch möglich, das Level an Tocopherol ohne Zugabe von außen zu messen, um eine mögliche Korrelation zwischen der Konzentration des Vitamins und der Infertilität nachzuweisen.

5.2.1.1. Wirkung von Vitamin E bei gestörter männlicher Infertilität

Sechs Studien sind vorhanden, welche die direkte Wirkung des Vitamin E-Levels anhand von Konzentrationsbestimmung oder Effekten von Supplementation auf die männliche Fertilität bei Männern mit Fertilitätsstörungen untersuchen. Diese sind in folgender Tab.26 aufgeführt. Die Studien folgen keinem einheitlichen Studienkonzept, vielmehr werden verschiedene Untergruppen der Fertilitätsstörungen untersucht. Durch die positiven Ergebnisse kann eine Aussage über einen möglichen schädigenden Einfluss von oxidativem Stress auf die untersuchten Spermienparameter bzw. die Fertilitätsrate sowie der resultierenden Wirkung des Vitamins getroffen werden.

Tabelle 26: Effekt des Vitamin E-Levels auf gestörte männliche Infertilität

Autor und Jahr	Studienart/ Evidenz	Untersuchung	Ergebnis
(Kessopoulou et al. 1995)	1b	Gabe von 600mg/d Vitamin E/ Placebo über 3 Monate an 30 gesunde Männer mit erhöhter Generierung von ROS im seminalen Plasma	Signifikant verbesserte In vitro-Funktion der Spermatozoen durch Vitamin E-Gabe
(Geva et al. 1996)	2b	Gabe von 200mg/d Vitamin E/ Placebo über 3 Monate an 15 Männer mit niedrigen Fertilisationsraten in vorheriger In-vitro-Fertilisation	Nach einem Monat signifikante Senkung von seminalen Markern für oxidativen Stress (MDA) sowie signifikante Erhöhung der Fertilisationsrate
(Suleiman et al. 1996)	1b	Gabe von 300mg/d Vitamin E/ Placebo an 52 Männer mit Asthenozoospermie für 6 Monate mit vorzeitigem Ende bei Fertilisation	Signifikant steigende Fertilisationsrate von 0% auf 21% durch Vitamin E

- Ergebnisse -

Autor und Jahr	Studienart/ Evidenz	Untersuchung	Ergebnis
(Therond et al. 1996)	2b	Messung der seminalen Vitamin E-Konzentration sowie Aktivität der SOD und GPO bei 36 Männer infertiler Paare während Infertilitäts-Investigationen	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant erhöhte Motilität der Spermien bei hohen Vitamin E-Werten • Signifikant erhöhte Level an Vitamin E sowie der Aktivität von SOD und GPO bei erhöhten Leukozytenzahlen ($>10^6$/ml) im seminalen Plasma
(Diafouka und Gbassi 2009)	2b	Untersuchung des Effekts von Vitamin E-Levels auf Infertilität durch Vergleich der Vitamin E-Level von 70 Männern mit normalem seminalen Profil oder mit Asthenospermie/ Oligoasthenospermie	Vitamin E-Level bei gesunden Probanden mehr als doppelt so hoch verglichen mit erkrankten Männern
(ElSheikh et al. 2015)	1b	Gabe von 600mg/d Vitamin E über 6 Monate an Männer mit idiopathischer Oligoasthenozoospermie	<ul style="list-style-type: none"> • Insignifikante Erhöhung der Spermienkonzentration durch Vitamin E nach 6 Monaten • Signifikant erhöhte Motilität durch Vitamin E

5.2.1.2. *Infertilität aufgrund von Rückenmarksverletzungen*

Eine andere Studie untersucht anhand von Experimenten an Ratten, ob männliche Infertilität aufgrund von Rückenmarksverletzungen (engl. spinal cord injury, im Folgenden SCI) durch Gabe von Vitamin E beeinflussbar ist. SCI ist assoziiert mit Abnormalität der Spermien betreffend Spermienanzahl, -motilität sowie -morphologie. Ratten in akuter sowie chronischer Phase nach Rückenmarksdurchtrennung (engl. spinal cord transection, im Folgenden SCX) sowie nach Rückenmarksquetschung, beides Unterformen von SCI, wurden untersucht. Die Gabe von Vitamin E zeigt auf die verschiedenen untersuchten Parameter protektive Effekte. So kann Tocopherol bei SCX in akuter sowie chronischer Phase, bei Rückenmarksquetschung nur in der chronischen Phase, die Spermienanzahl erhöhen: das mitochondriale Potential sowie die Überlebensfähigkeit der Spermien zeigen sich positiv beeinflusst. Eine Verbesserung der Samenmotilität kann nur bei SCX in der chronischen Phase festgestellt werden. Auch auf die Morphologie der Spermien lassen sich Effekte von Vitamin E erkennen: es zeigt sich, dass die Spermienköpfe bei Ratten mit SCX oder Rückenmarksquetschung verglichen mit denen gesunder Ratten weniger kondensiert sind, was Vitamin E abmildert. Zudem zeigt sich eine Erhöhung des Gewichtes der akzessorischen Drüsen durch Gabe von Vitamin E, woraus sich schließen lässt, dass sich das Vitamin positiv auf die Funktion dieser Drüsen auswirkt. Aus den positiven Wirkungen von Vitamin E geht hervor, dass ROS bei der gestörten Spermienfunktion nach SCI eine Rolle zu spielen scheinen, und dass Vitamin E dieser entgegenwirken kann (Wang et al. 2007).

5.2.1.3. *Toxisch bedingte Formen der Infertilität*

Zwei Studien beschäftigen sich mit der Wirkung von Vitamin E auf männliche Infertilität, welche durch Vergiftungen hervorgerufen wurde. Untersucht werden die Insektizide Lambda-Cyhalothrin (im Folgenden LDT), welches tierexperimentell untersucht wird, sowie Cypermethrin, welches durch eine In vitro-Studie Betrachtung findet.

Bei LCT handelt es sich um ein kommerzielles Insektizid, welches laut Tierexperimenten neben Verschlechterung der Samenqualität auch Symptome wie Tremor, wässrigen Stuhl und verstärkten Speichelfluss hervorruft, sowie neurotoxisch

wirkt (Yousef 2010, Weiner et al. 2009, Righi und Palermo-Neto 2003). Einer Studie zufolge führt LCT durch Reduktion von Glutathion (GSH) sowie der antioxidativ wirksamen Enzyme Glutathion-Peroxidase (GSH-PX) und Katalase (CAT) zu oxidativem Stress (Kutluyer et al. 2015).

Cypermethrin ist ein Insektizid, welches in der Schädlingsbekämpfung sowohl in der Landwirtschaft als auch zur Gewährleistung der Gesundheit der Bevölkerung weitreichende Anwendung findet (Zalata et al. 2014). Eine Vielzahl an schädlichen Wirkungen auf den menschlichen Körper ist bekannt, wie Hämatotoxizität, Neurotoxizität sowie Veränderung antioxidativer Blutparameter wie erhöhter Lipidperoxidation und vermehrte Aktivität antioxidativer Enzyme (Pande et al. 2014, Malkiewicz et al. 2006, Kaur und Dar 2013).

Die erforschte Wirkung von Vitamin E auf durch die beschriebenen Substanzen toxisch bedingte Fertilitätsstörungen beim Mann sind in Tab.27 beschrieben. Es zeigt sich eine evidente positive Wirkung von Vitamin E auf beschriebene Problematik.

Tabelle 27: Effekte von Vitamin E auf toxisch bedingte Fertilitätsstörungen beim Mann

Autor und Jahr	Studiendesign	Toxische Substanz	Art der Verabreichung	Effekt von Vitamin E nach Schädigung der Parameter
Yousef 2010	Tierexperiment an Hasen Wochen	LCT	Vitamin E (2mg/kg KG) zweitägig über 16 Wochen; in 4 Gruppen: LCT und Vitamin E in Kombination, jew. allein sowie Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Testosteron-Levels im Plasma • Erhöhung Körpergewicht und Nahrungsaufnahme • Erhöhung relatives Gewicht Hoden und Nebenhoden • Entgegenwirken der schädigenden Wirkung von LCT auf die Samenqualität (gemessen u.a. durch Motilität und Anzahl gesunder sowie toter Spermien und Fruktose-Level)
Zalata 2014	In vitro	Cypermethrin	Wirkung auf Spermatozoen von Cypermethrin und Vitamin E allein sowie in Kombination	<ul style="list-style-type: none"> • Funktion und Motilität der Spermien erhöht • DNA-Schädigung erniedrigt

5.2.1.4. Vitamin E in Kombination mit Selen

Zudem erforschen drei Studien die Wirkung von Vitamin E in Kombination mit Selen auf die betrachtete Fragestellung.

Bei einer 2011 veröffentlichten Kohortenstudie (Evidenzniveau 2b) wurden 690 infertile Männer über mindestens 100 Tage mit Selen (200µg) sowie Vitamin E (400IU) supplementiert, was zu einer signifikant verbesserten Motilität und Morphologie der Spermien führt. Auch die Rate an Spontangeburten zeigt sich durch

die Gabe signifikant erhöht (Moslemi und Tavanbakhsh 2011). Eine Studie des Evidenzniveaus 1b beschäftigt ebenfalls mit der Wirkung von Selen und Vitamin E in Kombination auf die Qualität der Spermien. Infertile Männer wurden hierzu über drei Monate täglich mit Vitamin E (400mg) und Selen (225µg) supplementiert. Bei den 20 Patienten, welche die Studie beendeten, zeigt sich das Level an MDA verglichen mit der Kontrollgruppe erniedrigt, während die seminale Motilität verbessert ist (Keskes-Ammar et al. 2003). Eine weitere Studie des Evidenzniveaus 2b untersuchte die Wirkung beider Substanzen auf die Spermienqualität von Männern mit OAT. Herausgefunden wurde, dass Vitamin E und Selen zusammen die Spermienmotilität, Überlebensrate sowie die Anzahl normaler Spermatozoen erhöhen. Im Zeitraum nach Behandlung zeigen sich die Parameter rückläufig, was auf einen Supplementations-abhängigen Effekt schließen lässt (Vezina et al. 1996).

5.2.1.5. Vitamin E in Kombination mit Vitamin C

Die Kombination der beiden Antioxidantien wird im Kapitel 5.3.1.1. (Männliche Infertilität und Vitamin C, Unterpunkt Wirkung von Vitamin C und Vitamin E in Kombination) bereits erörtert.

5.2.2. Präeklampsie

Ähnlich wie bei Vitamin C wird die mögliche Wirkung von Vitamin E bei Präeklampsie weitreichend erforscht (für mehr Information über Präeklampsie siehe Einleitung, Kapitel 2.3.4. Präeklampsie). Neben Erforschung veränderter Vitamin E-Level bei PE wird die Supplementation des Vitamins als mögliche präventive sowie therapeutische Option untersucht.

5.2.2.1. Veränderungen des Vitamin E-Levels bei Präeklampsie

Eine Vielzahl an Studien wurde publiziert, welche sich mit der möglichen Veränderung des Vitamin E-Levels durch Präeklampsie beschäftigt. Die Mehrzahl dieser Studien, meist des Evidenzniveaus 2b, beschreibt eine Veränderung des Vitaminlevels durch PE. So zeigt sich besonders oft eine Erniedrigung der Blut-Konzentration von Vitamin E bei schwangeren Frauen die an PE leiden. Einige Studien unterscheiden hierbei lediglich zwischen Auftreten und Nicht-Auftreten der

Krankheit, wobei sich bei den erkrankten Probandinnen eine signifikante Erniedrigung der Konzentration von Vitamin E zeigt (Kharb et al. 1998, Roland et al. 2010, Kolusari et al. 2008, El-Salahy et al. 2001). Einige Studien mit gleichem Ergebnis zeigen zusätzlich zur Erniedrigung des Levels von Vitamin E eine erhöhte Lipidperoxidation, was anhand von Produkten wie z.B. MDA gezeigt wird (Kharb 2000a, Kharb 2000b, Yanik et al. 1999, Madazli et al. 1999, Jain und Wise 1995, Sahu et al. 2009, Krishna Mohan und Venkataramana 2007, Serdar et al. 2002). Andere Studien können bei derselben Fragestellung keine Veränderung der Konzentration von Vitamin E durch PE feststellen (Ben-Haroush et al. 2002, Atiba et al. 2014, Dordevic et al. 2008, Morris et al. 1998, Bowen et al. 2001). Dem entgegen fand eine andere Studie erhöhte Werte von Vitamin E und MDA im Serum der erkrankten Frauen (Gohil et al. 2011).

Eine weitere Studie untersucht das Level in umbilikalen Gefäßen der Nabelschnur. Hierbei kann durch PE eine Veränderung der Konzentration von Vitamin E in der umbilikalen Vene, nicht aber in der umbilikalen Arterie des Feten nachgewiesen werden. Anders als in den vorher genannten Studien wird hierbei eine Erhöhung des Vitamins herausgefunden (Braekke et al. 2006). Eine ähnliche Studie kann zwar im Serum keinen Unterschied der Konzentration zwischen an Präeklampsie erkrankten sowie gesunden Probandinnen feststellen, allerdings findet sich auch hier bei PE in der Nabelschnur erhöhtes Vitamin E sowie ebenfalls erhöhtes MDA im Vergleich zur Kontrollgruppe (Bowen et al. 2001).

5.2.2.2. Vitamin E-Level bei verschiedenen Schweregraden der Präeklampsie

Andere Studien des Evidenzniveaus 2b untersuchen die Konzentration von Vitamin E differenziert bei verschiedenen Schweregraden der PE. Hierbei wird zwischen der milden und schwerwiegenden Form unterschieden (siehe Einleitung, Kapitel 2.3.4. Präeklampsie). Eine Studie zeigt hier eine Erniedrigung des Vitamins sowohl bei milderer als auch bei drastischeren Verläufen von PE (Akyol et al. 2000). Die Mehrzahl der Studien zu diesem Thema spricht sich dagegen für eine erniedrigte Konzentration von Vitamin E nur bei der schwerwiegenden Form aus (Panburana et al. 2000, Sagol et al. 1999, Wang et al. 1991, Mohindra et al. 2002). Zudem beschreiben zwei Studien von 1996 und 2004 sowohl bei leichter als auch schwerer

Form der PE eine Erhöhung von Vitamin E in peripheren Blutproben (Llurba et al. 2004, Schiff et al. 1996).

5.2.2.3. Vitamin E-Supplementation als Prävention und Behandlung bei Präeklampsie

Des Weiteren wird erforscht, ob eine Supplementation von Vitamin E präventive oder kurative Wirkungen auf Präeklampsie aufweist. Hierzu werden mehrere mögliche Ansätze der Wirkung untersucht. Die Studienlage ist in Tab.28 beschrieben und zeigt sich ambivalent.

Tabelle 28: Wirkung von Vitamin E in Behandlung oder Prävention von PE

Autor und Jahr	Evidenzniveau/ Studiendesign	Anzahl Studien- teilnehmer	Art der Testung/ Dosierung	Ergebnis
(Stratta et al. 1994)	2b	72; schwere PE	100-300mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Fetale Mortalität gleichbleibend • Proteinurie gleichbleibend
(Zhang et al. 2001)	2b	304	Bestimmung der Plasma-Konzentration	Erhöhtes Risiko für PE durch erhöhte Plasma-Konzentration
(Takacs et al. 2003)	In vitro	24	Bestimmung der IL6-Konzentration der Umbilikal-Vene in Abhängigkeit von PE und Vitamin E (50µmol/l)	Inhibition der durch PE erhöhten IL6-Konzentration

- Ergebnisse -

Autor und Jahr	Evidenzniveau/ Studiendesign	Anzahl Studien- teilnehmer	Art der Testung/ Dosierung	Ergebnis
(Ryu et al. 2007)	In vitro	24	Testung der Abhängigkeit bei PE erhöhter Adhäsion zwischen Leukozyten und Endothelzellen von Vitamin E	Herabsetzen der durch PE erhöhten monozytären Adhäsion
(Bastani et al. 2011)	1b	272	Ab 14. SSW: 400IU/d Vitamin E	Keine Veränderung des Risikos für PE
(Wangkheimayum et al. 2011)	2b	31	Für 2 Wochen: 400IU/d Vitamin E	Durch PE erhöhtes P-Selektin nach Vitamin E-Gabe rückläufig
(Shaker und Sadik 2013)	2b	50	Gabe von 100µmol/l Vitamin E zu Placentagewebe	Inhibition der Lipid-peroxidation (TBARS und MDA)
(Cohen et al. 2015)	2b	5337	Bestimmung der Plasma-konzentration	Erniedrigte Vitamin E-Level erhöhen Risiko für PE

5.2.2.4. Vitamin E in Kombination mit Vitamin C

Für den Effekt von Vitamin E und C in Kombination ist die Studienlage in Kapitel 5.3.1.8. Präeklampsie, Unterpunkt „Vitamin C und Vitamin E in Kombination: kurative und präventive Wirkungen“ bereits genau beschrieben.

5.2.3. Immunfunktion schwangerer Frauen

Zur Erforschung dieses Themas liegen ausschließlich Tierexperimente vor. Bei der Mehrzahl handelt es sich um Forschung an Kühen, zudem finden sich Studien, welche an schwangeren Säuen oder Mäusen durchgeführt wurden. Alle Studien untersuchen Tocopherol allein, einige erforschen zudem dessen Wirkung in Kombination mit Selen oder Zink.

5.2.3.1. Wirkung von Vitamin E auf die Immunfunktion Schwangerer

Die Wirkung von Vitamin E auf die Immunfunktion Schwangerer, untersucht anhand von Tierexperimenten, ist im Folgenden in Tab.29 aufgeführt. Es zeigen sich auf verschiedenen immunologischen Wegen signifikante Verbesserungen durch die Gabe von Vitamin C allein oder in Kombination mit Selen oder Zink.

Tabelle 29: Effekte von maternaler Vitamin E-Einnahme auf die Immunfunktion

Autor und Jahr	Untersuchte Tiere	Effekt durch Vitamin E-Gabe +/- Selen oder Zink
(Wuryast uti et al. 1993)	Schweine	<ul style="list-style-type: none"> • Durch Vitamin E-Defizienz: mitogene Antwort der Lymphozyten im peripheren Blut und Kolostrum herabgesetzt • Durch Defizienz an Vitamin E und Selen: Aktivität der Granulozyten in Blut und Kolostrum herabgesetzt
(Politis et al. 1995)	Kühe	Verbesserte Funktion neutrophiler Granulozyten sowie Makrophagen in der frühen Phase postpartum
(Politis et al. 2004)	Kühe	Verbesserte Funktion der neutrophilen Granulozyten: <ul style="list-style-type: none"> • höhere Aktivität des totalen und membrangebundenen u-PA (Urokinase Plasminogen Aktivator) • höhere Produktion von Superoxiden bei aktivierten Zellen prä- und postpartum • niedrigerer SCC (somatic cell count) sowie Plasmin der Zellen in der Milch
(Wu et al. 2010)	Mäuse; Immun- Schwächung durch Infektion mit Pseudo- rabies Virus (PRV)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität und vorgeburtliche Abgänge reduziert • IL2 und TNF-α signifikant gesenkt • IL10 signifikant erhöht • Serum-IgG, -IgA, -IgM signifikant erhöht • Expression der durch PRV erhöht exprimierten Toll like Rezeptoren TLR 3,7 und 9 signifikant gesenkt • lineare Dosisabhängigkeit der Effekte von der Supplementationsmenge von Vitamin E
(Chandra et al. 2014)	Kühe	Vitamin E und Zink: Verbesserte immunologische Antwort peripartum durch erhöhte Werte an totalen Plasma-Igs, IgG sowie IL2

5.2.3.2. Vergleich von enteraler und parenteraler Gabe von Vitamin E und Selen

Eine weitere an Kühen durchgeführte Studie vergleicht die Wirkung von Vitamin E-Supplementation in Abhängigkeit von der Art der Gabe enteral oder parenteral. Es erfolgte zudem die Supplementation in verschiedenen Konzentrationen an 60 Kühen. Verglichen wurde die Gabe von Vitamin E und Selen intramuskulär (i.m.), oral oder der Kombination beider Varianten, alle ab drei Wochen präpartum. Während des Geburtsvorganges wurden daraufhin Blutproben genommen, welche zur Bestimmung der Serumkonzentration von IgG herangezogen wurden. Gleichzeitig wurde die Konzentration im Kolostrum der Muttermilch bestimmt. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration von IgG durch die verschiedenen Arten der Zuführung von Vitamin E sowie Selen (Kafilzadeh et al. 2014).

5.2.4. Frühgeburtenrate

Eine wichtige Fragestellung ist, inwieweit sich Vitamin E auf die Frühgeburtenrate auswirken kann. Um diese zu beantworten, setzen die Autoren auf verschiedene Herangehensweisen. So können als Parameter Veränderungen des Plasmalevels von Tocopherol herangezogen werden. Ist das Level signifikant verändert, so kann von einer Abhängigkeit zwischen Tocopherol und der Schwangerschaftskomplikation ausgegangen werden. Zudem kann die Rate an Frühgeburten nach Gabe des Vitamins betrachtet werden. Hier wird weiter unterschieden, ob es sich um alleinige Supplementation von Vitamin E, oder um Vitamin E in Kombination mit anderen Substanzen handelt.

5.2.4.1. Veränderungen des Levels an Vitamin E durch Frühgeburten

Eine 2008 veröffentlichte Studie des Evidenzniveaus 2b betrachtet das Plasma-Level von Vitamin E bei Frauen nach Frühgeburt oder termingerechter Geburt. Insgesamt wurden 140 Frauen in die Studie eingebunden. Als Ergebnis zeigt sich keine Veränderung des Plasmalevels von α -Tocopherol (Joshi et al. 2008). Eine weitere Studie des Evidenzniveaus 2b kommt zu einem gegenteiligen Ergebnis. Hier untersuchte man nicht das Level der Mütter, sondern betrachtete vielmehr die

Plasmakonzentration der Substanz bei frühzeitig bzw. termingerecht geborenen Kindern direkt nach der Geburt. Die 100 Frühgeborenen haben signifikant niedrigere Plasmalevel an Vitamin E als die zeitlich normal geborenen 100 Kinder. Gleichzeitig zeigt sich das MDA-Level bei Frühgeborenen erhöht, was zusätzlich auf oxidativen Stress schließen lässt (Abdel Ghany et al. 2015).

5.2.4.2. Wirkung von Vitamin E Supplementation auf die Frühgeburtenrate

Eine 2012 veröffentlichte Studie des Evidenzniveaus 3b untersucht bei 38.151 Müttern und ihren Neugeborenen, inwieweit sich die Supplementation von Vitamin E auf die Frühgeburtenrate auswirkt. Durch eine hochdosierte Therapie (um 450mg/d) kann in der Studie die Rate an Frühgeburten nahezu um 30% gesenkt werden (Bartfai et al. 2012).

Eine weitere Studie nimmt den positiven Effekt durch Vitamin E bereits als gegeben an und untersucht die verschiedenen Applikationsmöglichkeiten auf deren unterschiedliche Wirksamkeit. Die 1991 veröffentlichte randomisierte placebokontrollierte Studie aus Italien untersucht anhand von 44 Frühgeburten die mögliche Wirkung von verschiedenen Formen der Vitamin E-Gabe. Laut der Studie findet Vitamin E bei Frühgeborenen bereits weitreichend Gebrauch, um Komplikationen wie intraventrikuläre Hämorrhagien oder Bronchopulmonale Dysplasie in der Intensivpflege zu vermeiden. In Deutschland und Italien wird das Vitamin intramuskulär als Lösung aus Olivenöl verabreicht, während in England und Kanada gallertartig-wässrige Lösungen verwendet werden und in den USA freie Tocopherole Gebrauch finden. Neugeborene mit Geburtstermin unter 32. SSW, Geburtsgewicht 670-1800g wurden in der Studie betrachtet. 20mg/kg Vitamin E wurde in den verschiedenen Formen intramuskulär an Tag 0, 1 und 2 nach der Geburt verabreicht. Die Plasmakonzentration zeigt sich nach 24 sowie 72 Stunden nach der ersten Gabe der gallertartig-wässrige Lösung sechsfach niedriger als nach Gabe der Lösung aus Olivenöl (1991).

5.2.4.3. Auswirkung von Vitamin E und Vitamin C in Kombination

Auf diese Fragestellung wird in Kapitel 5.3.1.8. Frühgeburtenrate, Unterpunkt Auswirkung von Vitamin C und Vitamin E in Kombination, genauer eingegangen.

5.2.4.4. Wirkung von Vitamin E in Kombination mit Multivitaminen

Es existieren zwei Studien jeweils des Evidenzniveaus 3b, die sich mit dem Thema auseinandersetzen. So eine Studie von 2002, die lediglich 5 Probandinnen in die Untersuchung einbezieht. Als Probandinnen wurden Schwangere mit hohem Risiko für eine Frühgeburt betrachtet. Beginnend mit der 30. bis 36. Schwangerschaftswoche wurde eine tägliche Dosis an beta-Karotin (20mg), Vitamin E (167,8mg) und Vitamin C (1000mg) bis zur Geburt verabreicht. Unter der Geburt zeigt sich beim Kind supplementierter Mütter niedrigeres MDA und höheres Vitamin E, allerdings ist die Veränderung nicht signifikant (Bolisetty et al. 2002). Die andere Studie spricht sich durch Einbezug von 5738 Schwangeren lediglich bei früh auftretenden Frühgeburten für einen Zusammenhang zwischen den Nahrungsergänzungsmitteln und Frühgeburten aus (Carmichael et al. 2013).

5.2.5. Immunsystem von Neugeborenen und Kleinkindern

Über das Zusammenspiel von maternaler Vitamin E-Einnahme und dem kindlichen Immunsystem sind einige Forschungsarbeiten vorhanden. So beschäftigen sich einige Arbeiten mit der Entwicklung des Immunsystems, indem sie immunologische Parameter in Abhängigkeit von maternaler Supplementation messen, oder die immunologische Antwort auf Antigene bestimmen. Andere Studien betrachten die Entwicklung immunologischer Störungen, genauer: von Allergien, Asthma und kindlichem Keuchen (engl. childhood wheezing). Dabei beschränken sich die meisten Arbeiten auf alleinige Gabe von Vitamin E, während sich einige wenige der Supplementation von Vitamin E in Kombination mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln widmen.

5.2.5.1. Das kindliche Immunsystem in Abhängigkeit von maternaler Vitamin E-Einnahme

Drei Studien können zudem einen positiven Effekt maternaler Einnahme von Vitamin E während der Schwangerschaft nachweisen. Nachfolgend sprechen sich zwei Studien gegen eine positive Wirkung des Vitamines in der betrachteten Fragestellung aus. Bei allen dieser Studien handelt es sich um Tierexperimente, welche an Büffeln, Schweinen, Kühen sowie Schafen durchgeführt wurden.

Eine 2013 veröffentlichte Studie untersucht anhand von Tierexperimenten an Büffeln die Beeinflussbarkeit des kindlichen Immunsystems durch pränatale Vitamin E-Gabe. Hierzu wurde 20 trächtigen Büffeln entweder 2000IU/d Vitamin E oder ein Placebo verabreicht. Beim ersten Stillen nach der Geburt sowie nochmals nach 12 Stunden Milchstauung wurde in Kolostrum-Proben IgG beurteilt. 14 Blutproben wurden ebenfalls zur Bestimmung der IgG-Absorption sowie anderer immunologischer Parameter an Tag 0 bis 126 postpartal abgenommen. Als Ergebnis zeigt sich das IgG Level im Kolostrum der mit Vitamin E supplementierten Büffel signifikant höher als bei den nicht-supplementierten. Die Neugeborenen beider Gruppen zeigen gleichermaßen eine Hypogammaglobinämie mit IgG Level $<5 \text{ g/l}$, allerdings kann durch die Fütterung mit Kolostrum nach 24 h eine signifikante Erhöhung der IgG Level auf $>10 \text{ g/l}$ in beiden Gruppen festgestellt werden. Die Absorptionsrate von IgG zeigt sich nach 24 h bei Kälbern, deren Mütter mit Vitamin E supplementiert wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher. Weiterhin wurde die Anzahl verschiedener immunologischer Zellen im Blut bestimmt: die totale Leukozytenanzahl zeigt keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen, allerdings ist die Anzahl von Lymphozyten und Neutrophilen Granulozyten zwischen den Gruppen signifikant verändert. Aus diesen Ergebnissen kann laut der Studie geschlossen werden, dass maternale Supplementation während der Schwangerschaft bei Büffeln in Bezug auf das Immunsystem der Kälber sinnvoll ist (Singh et al. 2013).

Eine weitere Studie betrachtet die Immunfunktion von Ferkeln nach Gabe von Vitamin E an die schwangeren Mütter anhand der immunologischen Antwort nach einer Immunisierung. Hierfür bekamen sechs Jungsäue je eine Diät bestehend aus 13mg α -Tocopherol pro kg Diät sowie dl- α -Tocopherol Acetat in einer Dosierung von 48 bis 136mg pro kg Diät während Schwangerschaft und Stillzeit. Nach dem Abstillen im Alter von vier Wochen wurde bei den Ferkeln ebenfalls mit einer Diät von 20mg α -Tocopherol pro kg Diät begonnen. Eine Woche später fand die Immunisierung i.m. mit Ovalbumin (im Folgenden OVA) und Tetanus Toxin statt. Um die Antikörperproduktion in Abhängigkeit von Vitamin E zu bestimmen wurde in der ersten, vierten sowie danach jede vierte Woche eine Blutprobe genommen. Als Ergebnis zeigt sich bei den Ferkeln eine Woche nach der Geburt eine signifikante Erhöhung des Serumwertes von Vitamin E. Die Immunantwort auf OVA ist in Abhängigkeit von der Höhe der verfütterten Vitamin E-Dosis erhöht. Laut der Studie

besteht also ein Zusammenhang zwischen der maternalen Vitamin E-Einnahme und dem kindlichen Immunsystem bei Schweinen (Babinszky et al. 1991).

Weiterhin ist eine Studie vorhanden, die eine dosisabhängige Wirkung einer maternalen Vitamin E-Supplementation an drei Säuen während der Stillperiode auf das kindliche Immunsystem zeigt. Hier wurde die kindliche lymphozytär-proliferative Immunantwort auf Phytohemagglutinin (im Folgenden PHA) sowie Concanavalin A (im Folgenden Con A) betrachtet. Die Studie von 1994 zeigt, dass die Erfassungsrate der Immunantwort auf PHA und Con A bei neugeborenen Schweinen nach maternaler Supplementation von 110IU/kg und 220IU/kg Vitamin E im Vergleich zur Gabe von 55IU/kg signifikant erhöht ist (Nemec et al. 1994).

Zudem wurden drei tierexperimentelle Studien publiziert, welche keinen klar positiven Effekt von Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft auf das kindliche Immunsystem herausstellen können. Eine Studie von 2010 untersuchte in einer Periode von zwei Jahren an 152 trächtigen Kühen, ob sich die Reaktion der Kälber auf eine mütterliche Diät mit keinem zusätzlichen Vitamin E, mit einer Supplementation aus 1,000IU/d synthetischem Vitamin E oder mit einer Supplementation aus 1,000IU/d natürlichem Vitamin E unterscheidet. Die Gabe wurde ca. sechs Wochen vor der Geburt begonnen und bis zur Brutzeit fortgeführt. Anhand des mütterlichen Kolostrums sowie kindlichen Blutes wurde 24 Stunden postpartum als Indikator für passiven Transfer sowie zirkulierendes Vitamin E die Konzentration von IgG bestimmt. Nach 19 Tagen wurde nochmals bei den Kälbern Blut genommen, um die Expression von CD14 und CD18 Molekülen auf Leukozyten zu bestimmen. An Tag 21 und 35 wurde OVA (20mg) injiziert, um dann wöchentlich bis Tag 63 zur Bestimmung der immunologischen Antwort die Antikörperkonzentration zu messen. Die Messungen zeigen eine erhöhte Konzentration von Vitamin E nach 24 Stunden sowie am Tag der ersten Injektion mit OVA bei Kälbern sowohl mit natürlichem als auch mit synthetischem Vitamin E supplementierter Kühe. Allerdings zeigt sich in Kolostrum und in der Serumkonzentration von IgG kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Konzentration von CD14 und CD18 exprimierenden Zellen zeigt keine Veränderung. Die Antigenproduktion nach Injektion von OVA ist an Tag 63 bei Kälbern, deren Mütter mit natürlichem Vitamin E supplementiert wurden, im Vergleich zu synthetischem Vitamin E erhöht. Insgesamt

lässt sich in der Studie zwar eine erhöhte Konzentration an Tocopherol, allerdings keine klare Verbesserung der kindlichen Immunfunktion herausstellen (Horn et al. 2010).

Die zweite Studie untersucht 52 trächtige Schafe auf dieselbe Fragestellung. Sie bekamen entweder kein Vitamin E oder oral 400IU/d, sowie keine oder eine Impfung für Parainfluenzavirus Typ 3 (im Folgenden PI3) verabreicht. Durch Messung der Anti-PI3 Antikörper sowie IgG Titer und Vitamin E Konzentration im Serum der Schafe und Lämmer wurde die Immunantwort bestimmt. Zudem wurde im Kolostrum IgG bestimmt. Wie in der vorher beschriebenen Studie zeigt sich zwar die Vitamin E Konzentration der Lämmer durch Supplementation der Mütter erhöht, allerdings kann kein Effekt auf die passive Immunität der Lämmer herausgestellt werden (Daniels et al. 2000).

Zudem wird bei der bereits betrachteten Studie, welche durch Supplementation während der Stillperiode eine positive Wirkung von Vitamin E auf die Immunfunktion der Kälber zeigen kann, ebenfalls die Supplementation während der Schwangerschaft untersucht. Es zeigt sich durch Supplementation von 22, 44 sowie 88IU/kg keine signifikante Wirkung auf das Immunsystem der Ferkel (Nemec et al. 1994).

5.2.5.2. Das kindliche Immunsystem und maternale Einnahme von Vitamin E in Kombination

Zur Thematik passend ist lediglich eine tierexperimentelle Studie vorhanden, welche die Wirkung an Lämmern untersucht. Sie vergleicht die Gabe hoher Konzentrationen an Nahrungsergänzungsmitteln (Vitamin E: 880IU/kg sowie Zink: 176mg/kg) in Kombination mit 352mg/kg des Antibiotikums Chlortetracyclin. Zusätzlich wird jeweils 12,5% im Pansen nicht abbaubares Protein hinzugegeben. Zur Messung der Immunantwort wurde PI3 verabreicht, später wurden die Anti-PI3-Antikörper der Kälber bestimmt. Bei Gabe der hohen Konzentrationen der Vitamine sowie des Antibiotikums lässt sich eine höhere Antikörperproduktion als bei fehlender Gabe der Substanzen feststellen (Redden et al. 2010).

5.2.5.3. Vergleich verschiedener Applikationsarten von Vitamin E allein und in Kombination

Eine 2014 veröffentlichte Studie an Kühen und deren Kälbern nimmt die Wirkung von Vitamin E zudem als gegeben an, und vergleicht orale mit i.m. Gabe von Vitamin E mit und ohne Selen. Dazu wurden 60 Kühe randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt, welche entweder einmalig i.m. Vitamin E und Selen, täglich oral Vitamin E ab ca. drei Wochen vor der Geburt oder beides in Kombination erhielten. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der IgG Konzentration der Kälber in den verschiedenen Gruppen (Kafilzadeh et al. 2014).

5.2.5.4. Maternale Vitamin E-Einnahme und Entwicklung von Allergien, Asthma und mit Keuchen- assoziierte Erkrankungen beim Kind

Zunächst sind einige klinische Studien anzuführen, welche die Wirkung von Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft auf das Risiko für Allergien, Asthma und mit Keuchen-assoziierte Erkrankungen beim Kind untersuchen. Sie sind in Tab. 30 aufgelistet. Die meisten Studien haben das Evidenzniveau 2b. Alle Studien bestimmen die individuelle schwangerschaftliche Einnahme des Vitamines anhand eines vereinheitlichten Fragebogens, welcher neben Nahrungsergänzungsmitteln auch natürliche Nahrungsquellen für Vitamin E einbezieht, anstatt eine einheitliche Supplementation vorzunehmen. Die Mehrzahl der Studien zeigt eine positive Wirkung erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft.

Tabelle 30: Wirkung erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft (anhand von Fragebogen bestimmt) auf kindliches Asthma, Allergien sowie mit Keuchen assoziierte Erkrankungen

Autor und Jahr	Evidenz	Teilnehmer-Anzahl	Wirkung erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft
(Devereux et al. 2002)	2b	223 Neugeborene	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferative Antwort von T-Helferzellen auf mononukleare Zellen des Nabelschnurblutes (= Marker für die körperliche Reaktion der Kinder auf Allergene) nach Kontakt mit Allergenen durch erhöhtes Vitamin E erniedrigt • Dies bedeutet erniedrigtes Risiko für Allergien
(Martindale et al. 2005)	2b	1924 Neugeborene; Einzelkinder	<ul style="list-style-type: none"> • Im 1.LJ: keine Beeinflussung der Häufigkeit von Keuchen und Ekzemen • Im 2.LJ: Präventive Wirkung auf Keuchen ohne Erkaltungskrankheit
(Litonjua et al. 2006)	2b	1290 Kinder	Signifikant erniedrigtes Risiko für mit-Keuchen-assozierte Krankheiten im 2. LJ
(Devereux et al. 2006)	2b	1861 Kinder	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für Asthma und Keuchen im 5.LJ signifikant erniedrigt • Zusätzliche Bestimmung der Plasma-Konzentration: Direkte Relation zwischen maternalem Plasma-Vitamin E-Spiegel und kindlicher post-bronchodilatatorischer Einsekundenkapazität im 5. LJ: Erhöhung um 7ml pro 1µg/ml Plasma-Vitamin E-Erhöhung
(Miyake et al. 2010)	2b	763 Kinder zwischen 16 und 24 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant erniedrigtes Risiko für mit-Keuchen-assozierte Erkrankungen • keine Unterschiede in der kindlichen Ekzem-Neigung

- Ergebnisse -

Autor und Jahr	Evidenz	Teilnehmer-Anzahl	Wirkung erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft
(West et al. 2012)	1b	300 Kinder im 1.LJ	Keine Veränderung des Risikos für Allergien im 1.LJ
(Miller et al. 2015)	2b	192 Neugeborene	Signifikant erhöhte epitheliale Antwort der Atemwege als Parameter für das kindliche Immunsystem

Zudem beschäftigen sich zwei Studien tierexperimentell, sowie eine Studie in vitro, mit der Fragestellung. Eine 2014 veröffentlichte Studie bearbeitet das Thema durch Tierexperimente an Mäusen. Untersucht wird hier, ob Vitamin E die Entstehung allergischer Immunantworten bei Jungtieren von an Allergie erkrankten Müttern beeinflussen kann. Die an Allergie leidenden Mäuse wurden ab dem Tag der Fortpflanzung mit Tocopherol supplementiert. Als Ergebnis zeigt sich eine dosisabhängige Reduktion Eosinophiler Granulozyten des Bronchoalveolargewebes der Jungtiere nach Allergenprovokation mit OVA. Gleichzeitig ist eine Reduktion der CD11b(+)-Dendritischen Zellen der Lunge zu beobachten, jener Zellen, die eine wichtige Rolle in der Entstehung von Allergien spielen. Bei der Anzahl CD11b(-)-Dendritischer Zellen zeigt sich hingegen keine Veränderung. Gleichzeitig ist eine reduzierte Anzahl allergen-induzierter pulmonaler Expression der mRNA von IL4, IL33, TSLP, CCL11, und CCL24 bei den kindlichen Mäusen erkennbar. Aus diesen Ergebnissen lässt sich erkennen, dass zumindest im Tierversuch der maternalen Gabe von Vitamin E an Mütter, welche selbst unter Allergie leiden, während der Schwangerschaft eine präventive Wirkung auf die kindliche Entwicklung von Allergien zuzuschreiben ist (Abdala-Valencia et al. 2014). Des Weiteren untersucht eine Studie an Schweinen, wie sich die Supplementation von Vitamin E (60mg/kg oder 500mg/kg) in Kombination mit Rapsöl, Fischöl oder Sonnenblumenöl auf die kindliche Lungenfunktion auswirkt. Hier zeigt sich eine durch Vitamin E-Supplementation in beiden Konzentrationen signifikant erhöhte Eicosanoid-Syntheseraten sowie Vitamin E-Konzentrationen in Alveolarmakrophagen, was für eine erhöhte Immunfunktion des Lungengewebes spricht (Lauridsen et al. 2007).

Zudem untersucht eine in vitro-Studie, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Vitamin E in physiologischen Konzentrationen, und dem Effekt auf mononuklearen Zellen im Nabelschnurblut (im Folgenden CBMC, aus dem Engl. cord blood mononuclear cell), besteht. In früheren Studien hatte sich ein Zusammenhang zwischen der Proliferation dieser Zellen und der kindlichen Neigung zu respiratorischem Giemen, sowie der Wahrscheinlichkeit an Asthma zu erkranken, gezeigt. Als Ergebnis der Studie wird durch Vitamin E nach Stimulation der CBMC mit verschiedenen Allergenen eine signifikant reduzierte Sekretion von IFN- γ , IL10 und IL4, nicht aber von TGF- β , deutlich. Zudem zeigt sich die Proliferation der Zellen signifikant erniedrigt. Die Effekte sind in Abb.4 bildlich dargestellt. Hieraus kann in vitro auf eine verbesserte immunologische Reaktion, und damit auf eine präventive Wirkung auf die untersuchten Erkrankungen, geschlossen werden.

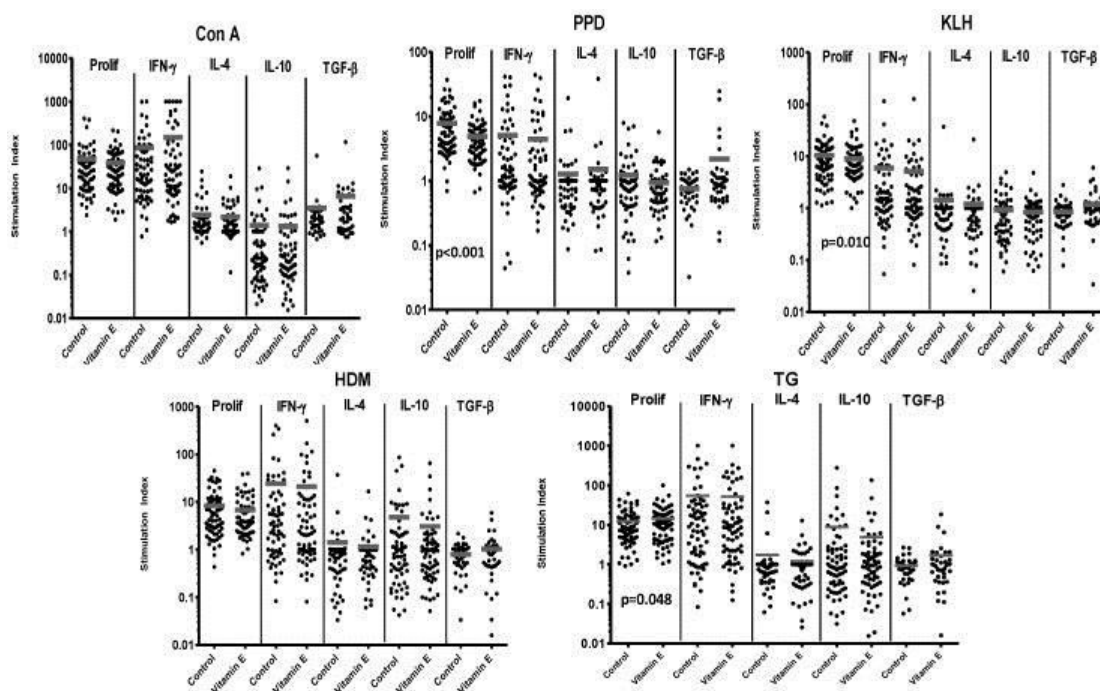


Abbildung 4: Proliferations- sowie Sekretionsantwort von IFN- γ , IL4, IL10, und TGF- β auf Vitamin E

Die Antwort von 70 CBMC-Proben auf Kontrollstimuli (ConA) und Allergene (PPD, KLH, HDM, TG), mit und ohne Supplementation von Vitamin E. Es zeigt sich eine signifikant erniedrigte Sekretion von IFN- γ , IL10 und IL4, nicht aber von TGF- β , sowie eine erniedrigte Proliferation der CBMC-Proben (Wassall et al. 2013)

- Ergebnisse -

Die Autoren der Studie sprechen sich für eine direkte Wirkung von Vitamin E auf das neonatale Immunsystem aus. Gewarnt wird aber vor dem Schluss auf eine eindimensionale Korrelation, da die Entstehung der Erkrankung sehr komplex sei, und weiterführende Forschung nötig mache (Wassall et al. 2013).

6. Diskussion und Schlussfolgerung

6.1. Vitamin C

6.1.1. Vitamin C und Fertilitätsstörungen beim Mann

Die Studienlage ist in Bezug auf die Wirkung von Vitamin C auf durch oxidativen Stress beeinflusste männliche Fertilitätsstörungen relativ eindeutig. Von den ausgewerteten Studien, welche sich mit Vitamin C allein beschäftigen, können alle einen positiven Zusammenhang nachweisen.

Zunächst zeigt sich in zwei Studien des Evidenzniveaus 2b eine positive Korrelation zwischen Vitamin C und Asthenozoospermie bzw. erhöhter ROS-Aktivität. Die Studien wurden 1995 und 1997 veröffentlicht (Lewis et al. 1997, Thiele et al. 1995).

Des Weiteren werden Studien betrachtet, welche eine Aussage über die Beeinflussung verschiedener Samenparameter durch Supplementation von Vitamin C liefern. Drei Studien untersuchen den Effekt von oraler Supplementation, beim Menschen mit eher niedrigen Dosierungen zwischen 5 und 250mg/d, während zwei weitere sich jeweils mit der Gabe intraperitoneal und in vitro beschäftigen. Zwei der Studien sind Tierexperimente an Ratten und Mäusen, bei den anderen handelt es sich um Studien an menschlichen Probanden, zwei davon des Evidenzniveaus 2b und eine 1b. Die untersuchten seminalen Parameter Lebensrate, Motilität, Morphe, Anzahl sowie Reaktion auf endogenen oxidativen Stress zeigen sich in den jeweiligen Studien alle signifikant verbessert. Bei vier der fünf betrachteten Studien wurden besondere (Co-)Morbiditäten und Faktoren einbezogen: OAT-Syndrom, Stress, Varicocelektomie sowie DM. Bei allen Konditionen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der betrachteten Parameter (Fanaei et al. 2014, Vijayprasad et al. 2014, Cyrus et al. 2015, Talebi et al. 2014, Fraga et al. 1991).

Bei der Wirkung von Vitamin C in Kombination mit anderen Substanzen fällt es schwerer, eine eindeutige Aussage zu treffen.

So kann durch die Kombination von Vitamin C und E keine signifikante Verbesserung von Konzentration, Volumen, Anzahl, Motilität und Überlebensrate der Spermien

festgestellt werden. Auch die Fertilitätsrate zeigt sich unverändert (Greco et al. 2005, Rolf et al. 1999). Die Studien haben das Evidenzniveau 1b bzw. 2b und untersuchen gleichermaßen die Gabe von Vitamin C und E in hohen Dosierungen um 1g/d über ca. 2 Monate. Dagegen erhöht die Gabe von Vitamin C kombiniert mit Vitamin E und Coenzym Q die Konzentration und Motilität der Spermien. Die Studie hat ein Evidenzniveau 2b, zu beachten ist, dass hier geringere Dosierungen von 90, 40 und 120mg/d betrachtet wurden (Kobori et al. 2014).

Bei der Kombination einer Vielzahl von Substanzen fällt es umso schwerer, das Ergebnis zu interpretieren. So untersuchen zwei Studien die gleichzeitige Gabe einiger antioxidativ wirksamer Substanzen bei OAT-positiven Männern, als Ergebnis zeigt sich bei der ersten betrachteten Studie eine erhöhte Motilität aber kein Effekt auf die Morphe der Spermien, bei der zweiten betrachteten Studie eine Erhöhung der Konzentration, Motilität und DNA-Integrität, sowie eine verbesserte Morphe (Busetto et al. 2012, Abad et al. 2013). In einer weiteren, deskriptiven Studie des Evidenzniveaus 4 zeigt sich bei mit verschlechterten Parametern der Spermien assoziierten Aborten durch paternale Einnahme von kombinierten Antioxidantien in eher niedriger Dosierung eine signifikant erniedrigte Abort-Rate (Gil-Villa et al. 2009).

Aus der untersuchten Studienlage kann geschlossen werden, dass Vitamin C allein als orale Gabe zwischen 5 und 250mg/d einen positiven Effekt auf die Samenqualität infertiler Männer aufweist und somit zur Supplementation geraten werden kann. Die alleinige Einnahme ist nach der jetzigen Studienlage sinnvoller als eine Kombination mit anderen Antioxidantien, da hier weniger Studien vorhanden sind, um eine gute Einschätzung der Wirkung zu treffen. Eine Kombination scheint in richtiger Dosierung aber auch keine Einschränkung der Wirkung zu bedeuten, obgleich zur Kombination von Vitamin C mit Vitamin E, besonders in hohen Konzentrationen ab 1g aktuell nicht geraten werden sollte. Zwar ist zur Abortrate durch männliche seminale Insuffizienz nur eine Studie mit niedrigem Evidenzniveau vorhanden, trotzdem sollte die Einnahme der Antioxidantien ggf. in Erwägung gezogen werden, da sich hier eine signifikante Verbesserung zeigt und kaum Nebenwirkungen bestehen.

6.1.2. Vitamin C und Fertilitätsstörungen bei der Frau

Zur Wirkung von Vitamin C bei weiblicher Infertilität sind eher wenige Studien vorhanden. Vier Studien konnten in die Betrachtung einbezogen werden.

Eine Studie des Evidenzniveaus 2b kann an 76 Frauen einen positiven Effekt auf die Schwangerschaftsrate weiblicher infertiler Frauen nachweisen (Crha et al. 2003). Eine andere des Niveaus 1b negiert durch Untersuchung von 620 Frauen den Effekt des Vitamins auf die Schwangerschaftsrate bei In-vitro-Fertilisation (Griesinger et al. 2002).

Grundsätzlich muss zwischen physiologischer Befruchtung und In-vitro-Fertilisation unterschieden werden. Wegen der geringen Studienzahl sollen an dieser Stelle trotzdem die Veränderung der Schwangerschaftsrate verglichen werden. Während in der ersten Studie 76 Frauen betrachtet werden, untersucht die zweite die Situation bei 620 Personen. Zwar erörtern beide Arbeiten verschiedene Fragestellungen, die zweite Studie ist durch das höhere Evidenzniveau sowie durch die größere Anzahl an Versuchsteilnehmerinnen allerdings grundsätzlich aussagekräftiger. Auf die Dosierung einzugehen scheint bei solch geringer Anzahl an betrachteten Studien nicht sinnvoll.

Zwei weitere Studien des Evidenzniveaus 1b beschäftigen sich mit der Wirkung von Vitamin C in Kombination. Vitamin C und E in Kombination wirken laut einer Studie oxidativem Stress bei Endometriose entgegen, auf die Schwangerschaftsrate zeigt sich aber kein Einfluss (Mier-Cabrera et al. 2008). Die andere Studie untersucht die Wirkung von Vitamin C in Kombination mit Multivitaminen und Mineralien, bei In-vitro-Fertilisation lässt sich hierdurch eine Verminderung von oxidativem Stress nachweisen (Ozkaya und Naziroglu 2010).

Die Betrachtung der Studienlage spricht für eine ambivalente Bewertung des Nutzens von Vitamin C allein oder in Kombination bei weiblicher Infertilität. Insgesamt bezieht sich jede der vier Studien auf eine andere Fragestellung, so ist es nicht möglich, eine evidente Aussage zu treffen. Mehr Forschung wäre hier sinnvoll. Insgesamt kann nicht zur Einnahme von Vitamin C bei betrachteter Problematik geraten werden.

6.1.3. Vitamin C und maternale Infektionen während der Schwangerschaft

Der Effekt von Vitamin C allein oder in Kombination mit anderen Antioxidantien auf mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft ist nur schwer auf einen einheitlichen Nenner zu bringen. Nur eine der betrachteten Studien untersucht die Veränderung allgemeiner immunologischer Parameter durch Vitamin C, die restlichen Forschungsarbeiten widmen sich der Wirkung des Antioxidans bei spezifischen Krankheitsbildern.

Durch eine 1993 veröffentlichte Studie lässt sich ein schützender Effekt des Antioxidans gegenüber maternalen Infektionen während der Schwangerschaft zeigen (Casanueva et al. 1993). Bei maternaler Entzündung des Harntraktes während der Schwangerschaft kann zudem durch eine Studie ein positiver Effekt nach Einnahme von Vitamin C gezeigt werden (Ochoa-Brust et al. 2007).

Auch bei immunologischen Komplikationen maternaler HIV-Infektionen lässt sich in einer Studie die positive Wirkung von Vitamin C zeigen, allerdings nur in Kombination mit mehreren anderen antioxidativ wirksamen Substanzen (Kawai et al. 2010). Auch bei Malaria induzierten Parasitämien wurden mehrere Substanzen mit Vitamin C kombiniert, hier hingegen zeigt sich kein positiver Effekt durch die Einnahme (Nwagha et al. 2011).

Für den Nachweis einer positiven Wirkung von Vitamin C auf maternale Infektionen während der Schwangerschaft ist die Studienlage nicht ausreichend, mehr Forschungsarbeiten sind zu einer evidenten Aussage nötig. Es scheint aber ein Zusammenhang zwischen Vitamin C und Infektionen während der Schwangerschaft zu bestehen, weshalb neben Ausschöpfung aller anerkannten Maßnahmen von Supplementation mit Vitamin C protektiv oder kurativ begleitend zu üblichen Therapieoptionen nicht abgeraten werden sollte.

6.1.4. Vitamin C und Entwicklung fetaler Organsysteme

Es wurden mehrere Studien publiziert, welche sich der Thematik der Vitamin C-Defizienz in Bezug auf die embryonale und fetale Entwicklung verschiedene verschiedener Organsysteme widmen.

So hat eine Studie an Schweinen zum Ergebnis, dass mütterliche Vitamin C-Defizienz eine Reihe von Komplikationen beim Fetus im vaskulären sowie skelettalen System nach sich zieht, wie plazentale Hämorrhagien, generalisierte Ödeme sowie eine mikroskopisch und makroskopisch gestörte Ossifikation. Die Studie ist 1994 veröffentlicht worden (Wegger und Palludan 1994).

Zudem zeigen drei Studien pathologische Wirkungen einer maternalen Vitamin C-Defizienz auf fetale Zellen des Zentralnervensystems. Eine 2010 veröffentlichte Studie betrachtet an Mäusen die durch eine Mutation eines für den Vitamin C Metabolismus wichtigen Kanals hervorgerufene Vitamin C-Defizienz. Durch diese bedingt sich beim Fetus oxidativer Stress, gleichzeitig entwickeln sich schwere zerebrale Blutungen in Kortex und Hirnstamm, Zellverluste sowie eine erhöhte Apoptoserate und vermehrte Schädigungen der Basalmembran (Harrison et al. 2010). Eine aktuelle Studie an Schweinen zeigt zudem, dass Vitamin C-Defizienz der Mutter in der frühen fetalen Entwicklung zu einer reduzierten Hirnmasse der Feten führt (Schjoldager et al. 2015). Eine Studie von 1992 beobachtete in vitro im ZNS eine durch Vitamin C-Defizienz hervorgerufene Inhibition der Proteinbiosynthese sowie vermehrt auftretenden Zelltod besonders bei Neuronen, welche eine Erklärung für die Effekte der vorherigen Studien sein könnte (Hisanaga et al. 1992).

Trotz des teilweise zurückliegenden Veröffentlichungsjahres sowie der Tatsache, dass es sich um tierexperimentelle Studien bzw. um eine In vitro-Studie handelt, sollte den Studien Bedeutung beigemessen werden, da es sich um sehr schwerwiegende Komplikationen handelt, welche nicht ignoriert werden dürfen. Zu beachten ist zudem, dass lediglich eine Defizienz an Vitamin C untersucht wurde und sich hierdurch keine Aussage um mögliche Nutzen von Supplementation des Vitamins ergibt.

Eine andere Studie zeigt ein durch Vitamin C-Gabe an schwangere Ratten Lungenparenchym Neugeborener, wobei sich bei 97

vorausgegangenem Nikotinabusus eine Verminderung des Parenchymrückgangs zeigt (Maritz und Rayise 2011).

Die Interpretation dieses einzeln vorliegenden Ergebnisses einer tierexperimentalen Studie an Ratten ist schwierig, zumal sich bei vorausgegangener Gabe von Nikotin eine Verminderung des Parenchymrückgangs zeigt. Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der Dosierung: wie sich auch in anderen Studien zeigt ist die Wirkung des Vitamins dosisabhängig. Möglicherweise zeigt sich der durch gleichzeitiges Rauchen erhöhte Bedarf an Antioxidantien in diesem Fall ausgleichend für die bei zu hoher Konzentration an Vitamin C schädigende Wirkung, was dann zu einer Wirkungsumkehr mit präventivem Effekt führt.

Eine Studie widmet sich zudem dem speziellen Fall der fetalen Organschädigung durch Arsenbelastung sowie der kurativen Wirkung einer Kombination von Vitamin C, E und Zink auf diese Problematik. Der schädigenden Wirkung von As auf einige Organsysteme kann bei Ratten durch die antioxidative Therapie komplett entgegengewirkt werden (Pineda et al. 2013).

Da Arsen-Belastung besonders in Entwicklungsländern von Bedeutung ist, ist die Studie eher von regionaler Wichtigkeit. Zudem handelt es sich lediglich um Experimente an Ratten. Herauszustellen ist auch, dass nur die drei Substanzen in Kombination erforscht wurden, woraus sich keine Einzelwirkung von Vitamin C ableiten lässt.

Insgesamt scheint maternale Vitamin C-Defizienz eine gefährliche Prädisposition für eine Schädigung verschiedener fetaler Organsysteme zu sein. Die Konzentration von Vitamin C sollte daher bei Verdacht auf einen Mangel kontrolliert und gegebenenfalls ausgeglichen werden. Über eine fördernde Wirkung von Supplementation auf fetale Organe lässt sich keine Aussage treffen. Ist bei einer Patientin eine Belastung mit Arsen bekannt, so sollte zur Supplementation von Vitamin C, E und Zink geraten werden.

6.1.5. Vitamin C und Nikotinabusus während der Schwangerschaft

Da Nikotinabusus während der Schwangerschaft verschiedene schädigende Wirkungen auf deren Fetus entfacht, wurden zu verschiedenen spezifischen Fragestellungen Studien durchgeführt.

Einige Wirkungen auf die Placenta lassen sich nachweisen. So zeigt sich in einer Studie an Makaken, welche Nikotin ausgesetzt sind, eine Erniedrigung des fetalen Blutflusses. Durch Vitamin C-Gabe an die Mutter kann dem entgegengewirkt werden (Lo et al. 2015). In einer in vitro-Studie zeigen sich durch Nikotin Marker für oxidativen Stress erhöht sowie eine Hemmung des Wachstums trophoblastärer Zellen. Diesen Veränderungen kann dosisabhängig durch Vitamin C entgegengewirkt werden. Bleibt die zelldestruktive Wirkung von Nikotin bei geringen Konzentrationen von Vitamin C aus, so kann bei höheren Dosierungen des Vitamins ebenfalls ein antiproliferativer Effekt beobachtet werden (Gallo et al. 2010). In vivo zeigt sich in einer Studie des Evidenzniveaus 1b zudem ein Rückgang von Plazentalösungen und Frühgeburten durch Gabe von Vitamin C und E Schwangere mit Nikotinabusus. Es handelt sich hier lediglich um eine Aussage über kombinierte Präparate (Abramovici et al. 2014).

Es kann von einer präventiven Wirkung auf die Placentafunktion bei rauchenden Schwangeren ausgegangen werden. In vivo wird allerdings nur eine Aussage über die Kombination von Vitamin C und E getroffen, Studien zur Wirkung der einzelnen Substanzen wären zur besseren Einschätzung hilfreich.

Auch zur Wirkung auf die Lunge sind Arbeiten vorhanden. Eine 2005 veröffentlichte Studie zeigt durch Nikotin bei neugeborenen Rhesusaffen die forcierte Expirationsrate sowie das Apoprotein B im Surfactant erhöht. Dieser Entwicklung kann durch Vitamin C in einer Dosierung von 250mg/d entgegengewirkt werden (Proskocil et al. 2005). Auch eine Studie an Ratten zeigt einen positiven Effekt durch Vitamin C: ein durch Nikotin induzierter Rückgang von Lungenparenchym Neugeborener kann durch 0,5mg/kg KG/d Vitamin C vermindert werden (Maritz und Rayise 2011). In einer randomisierten placebokontrollierten Studie zeigt sich durch

Vitamin C-Gabe von 500mg/d ein positiver Effekt auf die pulmonale Funktion der Kinder, zusätzlich wird selteneres Husten beobachtet .

Somit kann ebenso von einer positiven Wirkung auf das respiratorische System ausgegangen werden.

Kardial zeigt sich in einer Studie an Rhesusaffen durch Nikotin die Ausschüttung an Noradrenalin vermindert, was durch Vitamin C kompensiert werden kann (Slotkin et al. 2011).

Zudem widmen sich drei Studien der Fragestellung, ob Vitamin C Effekte auf die durch Nikotin ausgelösten zerebralen Schädigungen des Fetus zeigt. Bei einer Studie an Rhesusaffen lassen sich positive Effekte einer maternalen Gabe von Vitamin C bei rauchenden Müttern nachweisen. Durch Nikotin zeigt sich Serotonin im Stammhirn, und somit auch dessen Aktivität, erhöht. Dieser Reaktion auf Nikotin kann durch Vitamin C entgegengewirkt werden (Slotkin et al. 2011). Eine Studie von 2005 kann zudem protektive Effekte von Vitamin C auf fetale Gehirnzellen in Regionen aufweisen, welche besonders empfindlich auf oxidativen Stress reagieren (Slotkin et al. 2005). Eine weitere Studie, durchgeführt an Ratten, beschreibt neuroprotektive Wirkung von Vitamin C beim Fetus: nikotinbedingter Hochregulation zerebraler GABA-Kanäle kann durch das Vitamin entgegengewirkt werden (Naseer et al. 2010).

Zwei der drei im vorherigen Absatz genannten Studien berufen sich auf Tierexperimente an Affen. Da diese den Menschen biologisch ähnlich sind, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von ähnlichen Reaktionen beim menschlichen Fetus und Neugeborenen ausgegangen werden. Die Studie an Ratten bestätigt die Wirksamkeit von Vitamin C. Zudem sind die Studien im Erscheinungsjahr relativ aktuell.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass einer Supplementation mit Vitamin C bei schwangeren Frauen mit Nikotinabusus durchaus anzuraten ist. Der schädigenden Wirkung des Nikotins kann je nach Wirkort teilweise bis vollständig entgegengewirkt werden.

Die gleichzeitige Supplementation des Vitamins stellt grundsätzlich keine Alternative zur Nikotin-Abstinenz dar, da schädigende Effekte durch Nikotin definitiv bestehen

bleiben. Der Rat zur Abstinenz hat somit oberste Priorität, nur im Falle einer Unmöglichkeit sollte vom Arzt Vitamin C verordnet werden.

6.1.6. Vitamin C und Alkoholabusus während der Schwangerschaft

In Bezug auf Alkoholabusus während der Schwangerschaft wurden ausschließlich Studien publiziert, welche eine positive Beeinflussung der fetalen Komplikationen bei Gabe von Vitamin C darstellen.

So weist eine Studie eine positive Korrelation zwischen Alkoholabusus und dem Vitamin C-Niveau im Nabelschnurblut nach (Madruga de Oliveira et al. 2009).

Eine Wirkung auf Gehirnzellen zeigen folgende Studien an Ratten: die Konzentration der durch Alkohol bei neugeborenen Ratten zerebral erhöhten GABA-Kanäle kann durch Vitamin C wieder gesenkt werden. Zudem lässt sich pränatal nach Kontakt mit Alkohol erhöhte Apoptoserate von Gehirnzellen durch Vitamin C wieder senken (Naseer et al. 2010, Naseer et al. 2011).

Auch einer durch Alkohol induzierter Malformation von Kardiomyozyten kann bei Ratten durch Vitamin C entgegengewirkt werden, der Effekt führt zu einem vollständigen Rückgang der Schädigung (Memon und Pratten 2009).

Zur Gabe von Vitamin C bei Alkoholabusus während der Schwangerschaft sollte geraten werden. Allerdings ist wie auch schon in Bezug auf Nikotin genannt die Supplementation mit Vitamin C keine Alternative zur Abstinenz und sollte nur in Einzelfällen, wenn keine Möglichkeit der Abstinenz besteht, Anwendung finden.

6.1.7. Vitamin C und Präeklampsie

Zur Wirkung von Vitamin C bei Präeklampsie ist eine große Anzahl von Studien vorhanden, welche anfangs widersprüchlich erscheint. Bei genaueren Betrachtung lassen sich allerdings Muster erkennen, welche nachfolgend eine Interpretation erlauben.

Zwei Studien des Evidenzniveaus 3b, zudem eine des Niveaus 2b, mit jeweils 324, 559 oder 43 Studienteilnehmern, können eine signifikante Erniedrigung des Vitamin C-Niveaus im Serum (Studie 1) sowie im Plasma (Studie 2 und 3) nachweisen (Sarwar et al. 2015, Kiondo et al. 2011, Madazli et al. 1999). Die vierte betrachtete Studie, mit Evidenzniveau 3b, kann bei 100 Studienteilnehmern keine Veränderung des Plasmalevels von Vitamin C durch PE nachweisen (Atiba et al. 2014).

Zudem ist eine Studie von 1998 vorhanden, welche in vitro placentar erhöhte Lipidperoxidation, erniedrigte körpereigene antioxidativ wirksame Substanzen sowie eine Erniedrigung von Vitamin C durch PE zeigt (Mutlu-Turkoglu et al. 1998).

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Korrelation zwischen dem Serum-/Plasmalevel von Vitamin C und Präeklampsie besteht. Zwei Fall-Kontroll-Studien sowie eine Querschnittstudie zeigen eine signifikante Korrelation. Eine andere Fall-Kontroll-Studie kann keinen Zusammenhang zwischen dem Plasmaniveau von Vitamin C und PE nachweisen. Dieser Studie mit 100 Teilnehmern stehen 324, 559 sowie 43 Studienteilnehmer der anderen Studien gegenüber. Eine weitere Studie kann in vitro eine Korrelation nachweisen. Insgesamt kann trotz gleicher Evidenz der Studien verschiedener Aussage durch höhere Studienzahl und höhere Anzahl der Studienteilnehmer von einer Korrelation ausgegangen werden.

Des Weiteren wurden Studien publiziert, welche sich mit einer möglichen präventiven oder kurativen Wirkung von Vitamin C auf PE beschäftigen. Eine Studie des Evidenzniveaus 1b an 932 Frauen zeigt keine Veränderung der Inzidenzrate von PE durch Gabe von täglich 1000mg Vitamin C während der Schwangerschaft (Kiondo et al. 2014). Eine weitere Studie mit Evidenzniveau 2b, welche die Daten von 57 346 schwangeren Frauen beachtete, zeigt einen Trend zu herabgesetzter Inzidenz bei Einnahme von Vitamin C für schwere Formen der PE (Klemmensen et al. 2009). Zwei In vitro-Studien zeigen Effekte von Vitamin C auf PE. Eine kann die Reduktion von Parametern nachweisen, welche in der Pathogenese der Erkrankung möglicherweise eine Rolle spielen, während die andere durch Vitamin C reduzierte Lipidperoxidation und erhöhte Aktivität von antioxidativ wirksamen Enzymen bei Frauen mit PE zeigt (Chen et al. 2009, Poranen et al. 1998).

Die aktuelle Studienlage ist nicht ausreichend um eine evidente Aussage über die Wirkung von Vitamin C in Prävention und Behandlung von Vitamin C zu treffen. Eine

Studie eines hohen Evidenzniveaus spricht sich gegen eine präventive Wirkung aus, eine weitere mit Evidenz 2b kann einen Trend der Prävention nur für schwere Formen zeigen. Dem entgegen steht eine in vitro-Studie welche eine präventive Wirkung von Vitamin C lediglich für eine mögliche, aber bis jetzt nicht gesicherte Pathogenese der PE zeigen kann. In der Behandlung ist eine Studie vorhanden, welche in vitro kurative Effekte durch Vitamin C nachweisen kann. Für eine evidente Aussage wären mehr Studien nötig.

Zur Wirkung der kombinierten Gabe von Vitamin C und E ist die Studienlage relativ eindeutig. Zur präventiven Wirkung sprechen sich neun der 12 betrachteten Studien gegen eine Veränderung des Risikos für PE aus. Die Studien des Evidenzniveaus 1b mit 100, 2392, 1877, 707, 1355, 9969, 749, 2363 sowie 50 schwangeren Versuchsteilnehmern untersuchten alle die Wirkung von 1000mg/d Vitamin C und 400mg/d Vitamin E, beginnend frühestens ab der 8. SSW bis zur Geburt (Beazley et al. 2005, Poston et al. 2006, Rumbold et al. 2006, Spinnato et al. 2007, Villar et al. 2009, Roberts et al. 2010, McCance et al. 2010, Xu et al. 2010, Kalpdev et al. 2011). Drei Studien zeigen dagegen eine präventive Wirkung. Eine Studie ebenfalls des Evidenzniveaus 1b, welche die gleichen Konzentrationen von Vitamin C und E bei 283 Schwangeren testete, zeigt ein signifikant erniedrigtes Risiko für PE (Chappell et al. 1999). Eine Studie des Evidenzniveaus 2b zeigt durch die Gabe der Vitamine in gleicher Konzentration veränderte Parameter für oxidativen Stress, welcher pathogenestisch eine Rolle für PE spielen soll (Suhail et al. 2008). Eine weitere Studie zeigt in vitro ein Herabsetzen von Stress auf Placentazotten (Fiore und Capasso 2008).

Zur Behandlung von PE durch Vitamin C und E konnten zwei Studien Betrachtung finden. Eine Studie des Evidenzniveaus 2b zeigt einen Nutzen der Supplementation von 1000mg/d Vitamin C und 400IU/d Vitamin E während der Schwangerschaft, während die andere sich in vitro gegen eine Veränderung möglicherweise pathogenestisch relevanter Kinasen ausspricht (Chappell et al. 2002, Johnston et al. 2013).

Nach der aktuellen Studienlage ist recht eindeutig von keiner präventiven Wirkung durch die Einnahme von 1000mg/d Vitamin C und 400IU/d Vitamin E während der

Schwangerschaft auf die PE-Rate auszugehen. Um eine evidente Aussage über die Behandlung von PE zu treffen wären mehr Studien nötig.

Insgesamt lässt sich aus den betrachteten Forschungsarbeiten ableiten, dass eine Korrelation zwischen PE und Vitamin C vorhanden ist. In Therapie und Prävention zeigt Vitamin C allein keine Wirkung, in Kombination mit Vitamin E kann gleichermaßen nicht zur therapeutischen Einnahme bei PE geraten werden. Allerdings scheint weitere Grundlagenforschung unerlässlich, insbesondere in der Dosisforschung.

6.1.8. Vitamin C und Frühgeburtenrate

Die Studienlage zum Effekt von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate scheint zunächst ambivalent.

So untersuchen zwei klinische Studien Veränderungen der Konzentration von Vitamin C bei Frühgeburten. Eine der Studien zeigt ein erniedrigtes Risiko für eine Ruptur der chorioamniotischen Membran bei höheren Konzentrationen an Vitamin C in Leukozyten im mütterlichen Blut, während die andere ein durch Frühgeburten erhöhtes Level an Vitamin C im Nabelschnurblut feststellt. Beide Studien haben das Evidenzniveau 2b (Casanueva et al. 1993, Joshi et al. 2008).

Es scheint ein Zusammenhang zwischen Vitamin C-Konzentration und Frühgeburten zu bestehen. Die erhöhte Konzentration im Nabelschnurblut könnte auch Folge einer erhöhten Rekrutierung des Vitamins durch oxidativen Stress sein. Für eine evidente Aussage wären mehr Studien hilfreich.

Zudem sind zwei Studien vorhanden, welche die Wirkung maternaler Supplementation mit Vitamin C während der Schwangerschaft untersuchen. Die beiden Studien des Evidenzniveaus 1b untersuchen die Dosierung von 250mg/d bis zur 34. SSW, welche das Risiko für Frühgeburten signifikant erhöht, sowie die Gabe von 100mg/d ab der 20. SSW, welche die Inzidenz für Rupturen der chorioamniotischen Membran signifikant reduziert (Steyn et al. 2003, Casanueva et al. 2005).

Obgleich die Studien vom gleichen Evidenzniveau sind, ist die verschiedene Dosierung sowie die Gabe in unterschiedlichen Zeiträumen auffallend. Diese könnten eine Erklärung bieten für das konträre Ergebnis der Studien. Eine evidente Aussage zur Wirkung von Vitamin C-Gabe lässt sich durch die aktuelle Studienlage nicht treffen.

Weiterhin sind drei Studien vorhanden, welche die Fragestellung in vitro untersuchen. Sie zeigen eine durch einen herabgesetzten Vitamin C-Metabolismus erhöhte Rate an Frühgeburten (Ericksen et al. 2006). Zudem lässt sich kein Effekt von Vitamin C als Präinkubation auf geschädigte Eihäute sowie der Vitamin C-Konzentration im Fruchtwasser auf das Risiko einer Frühgeburt nachweisen (Mercer et al. 2010, Pressman et al. 2011).

Insgesamt kann eher nicht von einer positiven Wirkung von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate ausgegangen werden. Mehr Studien wären hilfreich, um eine evidente Aussage treffen zu können.

Weiterhin befassen sich Studien mit der Wirkung von Vitamin C und E in Kombination auf die Frühgeburtenrate. Alle betrachteten Studien haben das Evidenzniveau 1b und untersuchen die gleiche Dosierung von 1000mg Vitamin C sowie 400IU Vitamin E pro Tag. Sieben der Studien sprechen sich gegen eine signifikante Veränderung der Frühgeburtenrate durch Supplementation der Vitamine aus (Beazley et al. 2005, Hauth et al. 2010, Mercer et al. 2010, Poston et al. 2006, Roberts et al. 2010, Chappell et al. 1999, Spinnato et al. 2007). Zudem zeigt eine Studie eine signifikant erniedrigte Frühgeburtenrate, während eine andere ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburten durch die Vitaminsupplementation postuliert (McCance et al. 2010, Xu et al. 2010).

Da es sich um neun Studien eines hohen Evidenzgrades handelt, welche zudem gleiche Dosierungen erforschen, kann abgeleitet werden, dass Vitamin C und E in Kombination keine fördernde Wirkung auf die Frühgeburtenrate haben.

6.1.9. Effekte maternalen Einnahme von Vitamin C auf Geburt und Kleinkindentwicklung

Ein hohes Vitamin C-Level während der Schwangerschaft scheint in mehreren Bereichen positive Auswirkungen auf Geburt und Kleinkindentwicklung zu haben.

Folgende Effekte lassen sich bei hohen Werten erkennen: seltenere Kurzatmigkeit und Ekzeme im zweiten Lebensjahr von Einzelkindern, höheres Geburtsgewicht und höhere Geburtsgröße sowie Prävention eines geringeren Geburtsgewichtes nach Exposition von PAHs (Duarte-Salles et al. 2013, Hong et al. 2008, Martindale et al. 2005). Höhere Werte an Vitamin C in der Brustmilch senken zudem die Prävalenz für kindliche Atopie (Hoppu et al. 2005).

Die Kombination von Vitamin C mit anderen Vitaminen schützt laut einer Studie die kindliche neuronale Entwicklung. Auch kann die Wachstumsentwicklung von Kindern HIV-positiver Mütter durch Einnahme von Vitamin C in Kombination mit Multivitaminen während der Schwangerschaft und Stillzeit verbessert werden (Li et al. 2011, Villamor et al. 2005). Die Einnahme hat dagegen keinen Effekt auf eine mögliche Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 (Uusitalo et al. 2008).

Bei der Beurteilung von Vitamin C in Kombination mit mehreren anderen Substanzen stellt sich grundsätzlich das Problem der nur sehr eingeschränkten Beurteilbarkeit der Wirkung von Vitamin C allein, zumal die Dosierung von Ascorbat in der ersten betrachteten Studie recht gering ist. Allerdings ist die Wichtigkeit solcher Studien nicht zu unterschätzen, da Vitamin C häufig in Kombination gegeben wird, und eine veränderte Wirksamkeit hier von hoher Relevanz für die Praxis sein kann.

Nach der jetzigen Studienlage kann in Bezug auf die kindliche Entwicklung besonders durch den Schutz vor immunologische Komplikationen zur Einnahme von Vitamin C allein oder in Kombination während Schwangerschaft und Stillzeit geraten werden.

6.2. Vitamin E

6.2.1. Vitamin E und Fertilitätsstörungen beim Mann

Das Vitamin E-Level zeigt sich bei gesunden Probanden im seminalen Plasma doppelt so hoch wie bei Patienten mit Asthenospermie oder Oligoasthenospermie (Diafouka und Gbassi 2009). Zudem zeigt sich durch Supplementation des Vitamins bei 5 klinischen Studien des Evidenzniveaus 1b oder 2b eine erhöhte Fertilisationsrate, verbesserte seminale Parameter und eine verbesserte seminale In vitro-Funktion (Suleiman et al. 1996, Therond et al. 1996, ElSheikh et al. 2015, Kessopoulou et al. 1995, Geva et al. 1996).

Die Studienlage lässt eindeutig und mit guter Evidenz auf einen Nutzen von Vitamin E-Supplementation bei männlichen Fertilitätsstörungen schließen, obgleich die Veröffentlichung der Mehrzahl der Studien nicht aktuell ist.

Drei weitere Studien betrachten Infertilität unter speziellen Umständen. Weist eine Studie von 2007 eine positive Wirkung auf Anzahl, Motilität und Morphe der Spermien durch Vitamin E Supplementation bei Rückenmarksverletzungen nach, so können zwei andere Studien von 2010 und 2014 eine verbesserte Spermienqualität anhand von verschiedenen Parametern nach Supplementation von Vitamin E bei gestörter Fertilität durch Vergiftung mit Insektiziden (LCT und Cypermethrin) nachweisen (Wang et al. 2007, Yousef 2010, Zalata et al. 2014).

Zur Wirkung von Vitamin E Supplementation in Kombination mit Gabe von Selen wurden drei Studien des Evidenzniveaus 2b bzw. 1b durchgeführt. Sowohl bei Asthenospermie sowie auch bei Asthenoteratospermie und OAT zeigen sich verbesserte Parameter der Spermien durch Supplementation von Vitamin E und Selen (Moslemi und Tavanbakhsh 2011, Keskes-Ammar et al. 2003, Vezina et al. 1996).

Daher lässt sich durch die ausschließlich positiven Studienergebnisse der Studien mit Evidenz 2b sowie 1b eine positive Beeinflussung männlicher Fertilitätsstörungen durch die Gabe von Vitamin E und Selen in Kombination ableiten.

Insgesamt kann nach Betrachtung der vorliegenden Studien zur Einnahme von Vitamin E allein oder in Kombination mit Selen bei vorliegenden Fertilitätsstörungen des Mannes geraten werden. Es sollte aber beachtet werden, dass das Veröffentlichungsjahr des Großteils der Studien zurückliegend ist, und neue Studien neue Aspekte in der Infertilitätsforschung herausstellen könnten.

6.2.2. Vitamin E und Präeklampsie

Einige Studien, fast ausschließlich des Evidenzniveaus 2b, betrachten das Vitamin E-Level im mütterlichen Blut bei PE ohne Supplementation. Vier Studien zeigen ein erniedrigtes Level von Vitamin E bei PE (Kharb et al. 1998, Roland et al. 2010, Kulusari et al. 2008, El-Salahy et al. 2001). Acht Studien beschreiben ebenfalls ein erniedrigtes Level an Vitamin E und zeigen zudem über eine Erhöhung von MDA verstärkten oxidativen Stress (Kharb 2000a, Kharb 2000b, Yanik et al. 1999, Madazli et al. 1999, Jain und Wise 1995, Sahu et al. 2009, Krishna Mohan und Venkataramana 2007, Serdar et al. 2002). Fünf Studien zeigen dagegen keine Veränderung des Levels von Vitamin E bei PE (Ben-Haroush et al. 2002, Atiba et al. 2014, Dordevic et al. 2008, Morris et al. 1998, Bowen et al. 2001). Eine Studie demonstriert zudem eine Erhöhung des Serumwertes von Vitamin E (Gohil et al. 2011).

Weiterhin wurden Studien publiziert, welche das Level von Vitamin E in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung untersuchen. Eine Studie zeigt eine Erniedrigung von Vitamin E sowohl bei leichter als auch bei schwerer Form, vier weitere Studien aber lediglich bei der schweren Form (Akyol et al. 2000, Panburana et al. 2000, Sagol et al. 1999, Mohindra et al. 2002, Wang et al. 1991). Zwei Studien zeigen dagegen ein erhöhtes Level an Vitamin E im Blut bei leichter sowie schwerer Form der PE (Llurba et al. 2004, Schiff et al. 1996). Weiterhin weisen zwei Studien ein bei PE erhöhtes Level des Vitamins im Nabelschnurblut nach (Braekke et al. 2006, Bowen et al. 2001).

Laut der Studienlage lässt sich eine Abhängigkeit zwischen PE und dem Level an Vitamin E im Blut feststellen. Diese besteht gesichert bei schweren Formen der PE.

Bei leichten Formen kann nicht von einem sicheren Zusammenhang gesprochen 108

werden. Diese Unterscheidung könnte auch die zwar relativ eindeutige, aber teilweise auch ambivalente Studienlage zum Blutlevel von Vitamin E bei an PE erkrankten oder nicht erkrankten Schwangeren erklären.

Vier Studien zeigen eine positive Wirkung durch Vitamin E Supplementation auf PE. Molekular zeigt sich in den Studien ein Rückgang von Inflammation durch einen Rückgang von P-Selektin, eine verringerte monozytäre Adhäsion, ein Rückgang von IL6 oder ein Rückgang von Markern für Lipidperoxidation nach Gabe von Vitamin E (Wangkheimayum et al. 2011, Ryu et al. 2007, Takacs et al. 2003, Shaker und Sadik 2013). Dagegen lässt sich in drei Studien, darunter eine mit Evidenzniveau 1b, an Schwangeren keine positive Beeinflussung der Erkrankung zeigen. Eine Studie zeigt sogar eine durch Vitamin E-Einnahme erhöhte Prävalenz für PE (Zhang et al. 2001, Stratta et al. 1994, Bastani et al. 2011).

Zwar lassen sich molekular mehrere Effekte von Vitamin E nachweisen, die Wirkung am Menschen ist allerdings aussagekräftiger, und hier nicht nachweisbar. Eine positive Wirkung von Supplementation mit Vitamin E auf PE lässt sich somit nicht nachweisen.

6.2.3. Vitamin E und Immunfunktion bei schwangeren Frauen

Drei tierexperimentelle Studien an Kühen stellen eine verbesserte Immunfunktion von Schwangeren nach Gabe von Vitamin E heraus. Der Effekt kann prä-, peri- sowie postpartum gezeigt werden. Eine der Studien, welche den Effekt peripartal zeigt, untersucht allerdings den Effekt von Vitamin E in Kombination mit Zink (Politis et al. 1995, Politis et al. 2004, Chandra et al. 2014). Anhand von Experimenten an Schweinen lässt sich zudem zeigen, dass Vitamin E-Defizienz die Immunfunktion von Granulozyten sowie Lymphozyten hemmt (Wuryastuti et al. 1993). Eine Studie von 2010 zeigt zudem einen direkten positiven Einfluss durch Vitamin E-Gabe auf das Immunsystem trächtiger Mäuse (Wu et al. 2010).

Eine Studie von 2014 untersucht stattdessen Unterschiede in der Gabe von Vitamin E und Selen um zu untersuchen ob sich eine enterale oder parenterale Gabe als

hilfreicher darstellt. Sie zeigt keinen Unterschied der Wirkung bei enteraler oder parenteraler Gabe (Kafilzadeh et al. 2014).

Laut der Studienlage lässt sich eine positive Wirkung von Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft auf das Immunsystem der Frau vermuten. Allerdings muss beachtet werden, dass es sich hier ausschließlich um Tierexperimente handelt. Klinische Studien an schwangeren Frauen sollten erfolgen, um eine gesicherte Aussage treffen zu können.

6.2.4. Vitamin E und Frühgeburtenrate

Zwei Studien beschäftigen sich mit einer möglichen Veränderung des Levels von Vitamin E durch Frühgeburten. Allerdings betrachtet eine Studie das Level bei den werdenden Müttern, bei denen sich kein verändertes Plasmalevel nachweisen lässt, und die andere bei den Neugeborenen, bei denen sich wiederum ein erniedrigtes Level zeigt. Beide Studien sind prospektiv, die eine von 2008, die andere von 2015 (Joshi et al. 2008, Abdel Ghany et al. 2015).

Eine andere Studie an 38.151 Neugeborenen zeigt eine durch Vitamin E Supplementation der Mütter während der Schwangerschaft um 30% gesenkte Frühgeburtenrate (Bartfai et al. 2012). Zudem liegt eine Studie vor, welche die Applikationsart untersucht. Die positive Wirkung von Vitamin E wird bereits als gegeben betrachtet. Eine Lösung aus Olivenöl stellt sich hier als beste Möglichkeit dar. Es muss beachtet werden, dass die Studie bereits 1991 veröffentlicht wurde (1991).

Eine Studie des Evidenzniveaus 3b betrachtet die Wirkung von Vitamin E und Multivitaminen, hier lässt sich keine signifikante Beeinflussung der Frühgeburtenrate zeigen. Nur fünf Teilnehmer sind in der Studie erfasst, die Evidenz ist hier also sehr gering (Bolisetty et al. 2002). Lediglich eine Studie ebenfalls des Evidenzniveaus 3b kann eine Verringerung der Frühgeburtenrate nachweisen, allerdings nur bei früh auftretenden Frühgeburten (Carmichael et al. 2013).

Insgesamt sind somit eher wenige Studien zur Fragestellung vorhanden. Für einen Nachweis einer Veränderung des Vitamin E-Levels bei Frühgeburten wären mehr 110

Studien hilfreich. Zwar sind auch zur Wirkung einer Supplementation der mütterlichen Ernährung mit Vitamin E eher wenige Studien vorhanden, allerdings erscheint die Studie an 38.151 Neugeborenen von Bartfai von 2012 durch das klar signifikante Ergebnis wichtig. Zudem nimmt eine andere Studie die Wirkung von Vitamin E als gegeben an. Vitamin E-Gabe bei einem Risiko für eine Frühgeburt kann somit angeraten werden. Allerdings muss beachtet werden, dass Vitamin E in Kombination mit Multivitaminen aktuell keinen positiven Effekt aufweist. Es ist also im Falle einer angeratenen Supplementation zu prüfen, ob andere Nahrungsergänzungsmittel ebenfalls eingenommen werden.

6.2.5. Vitamin E und das Immunsystem bei Neugeborenen und Kleinkindern

Zum Thema mütterliche Vitamin E-Einnahme und Parameter des kindlichen Immunsystems erscheint die betrachtete Studienlage ambivalent. Insgesamt sind fünf Studien vorhanden, welche allesamt anhand von Tierexperimenten die Wirkung der Gabe verschieden dosierter Vitamin E-Dosen an die Mutter-Tiere untersuchen. Bei drei der Studien lässt sich ein signifikant verbessertes Immunsystem der Nachkömmlinge durch Dosierungen von 13mg/d (Schweine), 110 und 220mg/kg während der Stillzeit (Schweine) sowie 2000IU/d (Büffel) zeigen, bei einer der Studien zeigt sich zudem eine dosisabhängige Wirkung während der Stillzeit, lediglich bei Werten ab 110IU/kg (bei Schweinen) (Babinszky et al. 1991, Nemec et al. 1994, Singh et al. 2013). Die gleiche Studie kann keinen Effekt durch eine Supplementation von 22, 44 sowie 88IU/kg während der Schwangerschaft zeigen (Nemec et al. 1994). Die anderen beiden Studien sprechen sich gegen eine positive Wirkung des Vitamins in der Dosierung 1000IU/d (Kühe) und 400IU/d (Schafe) aus (Daniels et al. 2000, Horn et al. 2010).

Die Studienlage stellt sich wie beschrieben sehr ambivalent dar. Drei Studien sprechen für einen positiven Effekt der maternalen Supplementation mit Vitamin E auf das kindliche Immunsystem, allerdings sind zwei der Studien vor 1995 veröffentlicht sowie die Zahl der untersuchten Tiere relativ gering. Zwei aktuellere Studien finden keinen Effekt heraus, eine davon mit 152 Kühen, relativ hohen Anzahl

untersuchter Tiere. Insgesamt sollte folglich keine Empfehlung zur Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft ausgesprochen werden. Für eine evidente Aussage wäre hier mehr Forschung, insbesondere klinische Studien, nötig.

Eine Studie an Lämmern betrachtet die Wirkung einer Supplementation von Vitamin E mit Zink sowie des Antibiotikums Chlortetracyclin. Eine höhere Antikörperproduktion lässt sich durch hohe Gabe der Substanzen nachweisen (Redden et al. 2010). Zwischen enteraler und parenteraler Gabe zeigt sich kein Unterschied der Wirkung, so eine weitere Studie an Kühen (Kafilzadeh et al. 2014).

Schwangerschaftliche Einnahme von Vitamin E in Kombination mit Zink und Chlortetracyclin scheint laut dieser Studie eine positive Wirkung auf das kindliche Immunsystem zu haben, allerdings ist eine tierexperimentelle Studie nicht ausreichend, um eine evidente Aussage zu treffen. Gleiches gilt für den laut der Studie nicht vorhandenen Wirkungsunterschied zwischen verschiedenen Applikationsarten.

In Bezug auf die Wirkung verschiedener durch standardisierte Fragebögen erhobene Vitamin E-Konzentrationen im maternalen Blut während der Schwangerschaft auf das kindliche Risiko für Allergien, Asthma und mit Keuchen-assoziierte Erkrankungen sind einige Studien vorhanden, welche zum großen Teil eine präventive Wirkung des Antioxidans zeigen.

Zur Wirkung auf kindliche Allergien sind drei Studien vorhanden. Eine Studie des Evidenzniveaus 2b kann eine signifikante Risikosenkung durch höhere maternale Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft beweisen, während die andere klinische Studie der Evidenz 1b kein verändertes Risiko für Allergien im ersten LJ zeigt (Devereux et al. 2002, West et al. 2012). Eine tierexperimentelle Studie an Mäusen kann wiederum eine präventive Wirkung herausstellen (Abdala-Valencia et al. 2014).

Die Studienlage zeigt sich hier ambivalent. Zwar sind zwei Studien vorhanden, welche sich für eine präventive Wirkung des Vitamins auf die kindliche Entwicklung von Allergien aussprechen, die Studien sind aber der Evidenz 2b sowie tierexperimentell. Die sich dagegen aussprechende Studie ist des Evidenzniveaus

1b. So ist aktuell keine evidente Aussage über eine Wirkung von Vitamin E möglich, mehr Forschung wäre hier hilfreich.

In Bezug auf Asthma sowie Keuchen im Säuglings- und Kleinkindalter sind fünf klinische Studien vorhanden, welche zwischen 2005 und 2015 veröffentlicht wurden. Alle sind der Evidenz 2b und können eine präventive Wirkung von höherer Vitamin E-Einnahme der Mütter während der Schwangerschaft und Keuchen (drei Studien), Asthma (eine Studie), sowie auf pulmonal-immunologische Parameter des Kindes (zwei Studien) herausstellen (Devereux et al. 2006, Litonjua et al. 2006, Martindale et al. 2005, Miller et al. 2015, Miyake et al. 2010). Zudem zeigt eine tierexperimentelle Studie an Schweinen, sowie eine Studie in vitro bei Eltern ohne erhöhtes Risiko für Asthma einen positiven Effekt auf die Lungenfunktion des Nachwuchses (Lauridsen et al. 2007, Wassall et al. 2013).

Durch die Studienlage zeigt sich eine eindeutige Korrelation zwischen maternal erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft und der pulmonal-immunologischen Entwicklung der Kinder, was sich in niedrigerem Risiko für Asthma sowie Keuchen zeigt.

7. Empfehlung und Leitfaden

7.1. Empfehlung für Ärzte

7.1.1. Vitamin C

Grundlagen: Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein Vitamin, das bereits 1921 als Anti-Scorbut-Faktor entdeckt wurde. Bis jetzt ist bekannt, dass Vitamin C u.a. eine wichtige Rolle in Kollagensynthese, Hormonsynthese der Nebenniere, Resorption von nicht-Häm-Eisen sowie in der Wundheilung spielt. Darüber hinaus ist die antioxidative Wirkung des Vitamins bekannt. Ascorbinsäure kann mit Dihydroascorbinsäure ein Redoxsystem bilden und somit Schutz vor freien Radikalen bieten (Kasper und Burghardt 2009). Da die Wirkung von Vitamin C noch nicht vollständig aufgedeckt ist, findet auch heute noch weitreichende Forschung statt.

Möglichkeiten der Einnahme: Natürliche Quellen für Vitamin C sind viele Obst- und Gemüsearten. Allem voran ist es in Zitrusfrüchten wie Zitronen, Limetten oder Orangen vorhanden, daneben kommt es auch in einigen Gemüsesorten wie Paprika, Tomaten, Spinat und Rosenkohl vor (Rassow et al. 2008). Zudem sind zahlreiche Präparate zur Nahrungsergänzung in Drogerien sowie Apotheken erhältlich.

Dosierungen: Die aktuell empfohlene Tagesdosis von Vitamin C der DGE kann Tab.31 entnommen werden. Starke Überdosierungen sollten auch beim wasserlöslichen Vitamin C vermieden werden, da diese u.a. zu einer Hemmung des Immunsystems führen können (Marosz und Chlubek 2014).

Tabelle 31: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin C nach DGE (2015b)

Alter und Geschlecht	Vitamin C in mg/d
Erwachsene Männer (ab 19)	110
Erwachsene Frauen (ab 19)	95
Schwangere ab 4. Monat	105
Stillende	125

Studienlage oder: wann sollte dazu geraten werden?

- ☐ Therapeutischer Effekt nachgewiesen, zur Einnahme sollte geraten werden:
 - bei männlichen Fertilitätsstörungen
 - bei Vitamin C-Defizienz der Schwangeren, zum Schutz vor Schädigung des skelettalen und neuronalen Organsystems
 - bei Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, wenn Abstinenz nicht erreichbar ist
 - bei Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, wenn Abstinenz nicht erreichbar ist
 - bei mütterlicher Einnahme während Schwangerschaft und Stillzeit: zur Verbesserung verschiedener Parameter der Kleinkindentwicklung
- ☐ Zum therapeutischen Effekt kann nach aktueller Studienlage keine Empfehlung gegeben werden, was sich durch ambivalente Forschungslage oder eine geringe Anzahl publizierten Studien begründet:
 - in Kombination mit beta-Karotin, Vitamin E und Zink: bei Männern mit erhöhter DNA-Fragmentation oder erhöhter Anzahl von Thiobarbitursäure reaktiven Substanzen, deren Frauen an konsekutiven sich wiederholenden Aborten leiden
 - in Kombination mit Vitamin E und CoenzymQ in Dosierungen von Vitamin C unter 1mg: bei Fertilisationsstörungen des Mannes
 - bei weiblichen Fertilitätsstörungen
 - bei Infektionen während der Schwangerschaft, sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung
 - in Kombination mit Vitamin E und Zink: bei bekannter Arsenbelastung der Schwangeren
 - bei Präeklampsie, weder zur Prävention noch zur Behandlung
 - in Kombination mit Vitamin E: zur Therapie der Präeklampsie

- Empfehlung und Leitfaden -

□ Kein therapeutischer Effekt nachweisbar:

in Kombination mit Vitamin E in Konzentrationen von Vitamin C über 1mg:
bei Fertilisationsstörungen des Mannes

in Kombination mit Vitamin E: zur Prävention der Präeklampsie

zur Reduktion der Frühgeburtenrate

in Kombination mit Vitamin E: zur Reduktion der Frühgeburtenrate

7.1.2. Vitamin E

Grundlagen: Vitamin E oder Tocopherol wurde erstmals 1936 beschrieben. Trotz der langen zurückliegenden Entdeckung ist die Funktion bis jetzt nur unzureichend aufgeklärt, weshalb auch aktuell zahlreiche Studien durchgeführt werden. Gesichert ist seine antioxidative Wirkung, welche vor Radikalen Schutz bieten kann (Kasper und Burghardt 2009).

Möglichkeiten der Einnahme: Vitamin E kommt natürlich in vielen Ölen wie Weizenkeim-, Maiskeim- und Sonnenblumenöl vor. Zudem ist es in Ei, Vollgetreideprodukten, Nüssen sowie einigen Gemüsesorten vorhanden (Kasper und Burghardt 2009). Weiterhin kann Vitamin E in Drogerien und Apotheken als Nahrungsergänzungsmittel erworben werden.

Dosierung: Die aktuell von der DGE empfohlene Tagesdosis von Vitamin E kann Tab.32 entnommen werden. Starke Überdosierungen sollten vermieden werden, da diese u.a. zu einer erhöhten Blutungsneigung führen können (Moharana und Moharana 1999).

Tabelle 32: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin E nach DGE (2015a)

Alter und Geschlecht	Vitamin E in mg-Äquivalent ^{a,b} /d
Erwachsene Männer (ab 15-25)	15
Erwachsene Männer (ab 25-51)	14
Erwachsene Frauen (ab 19)	12
Schwangere	13
Stillende ^c	17

^a1 mg RRR- α -Tocopherol-Äquivalent = 1 mg RRR- α -Tocopherol = 1,49 IE; 1 IE = 0,67 mg RRR- α -Tocopherol = 1 mg all-rac- α -Tocopherylacetat

^b1 mg RRR- α -Tocopherol (D- α -Tocopherol) - Äquivalent = 1,1 mg RRR- α -Tocopherylacetat (D- α -Tocopherylacetat) = 2 mg RRR- β -Tocopherol (D- β -Tocopherol) = 4 mg RRR- γ -Tocopherol (D- γ -Tocopherol) = 100 mg RRR- δ -Tocopherol (D- δ -Tocopherol) = 3,3 mg RRR- α -Tocotrienol (D- α -Tocotrienol) = 1,49 mg all-rac- α -Tocopherylacetat (D, L- α -Tocopherylacetat)

^cca. 260 μ g RRR- α -Tocopherol-Äquivalente-Zulage pro 100 g sezernierte Milch

In mehreren Studien wurde beschrieben, dass eine sehr hohe Dosierung von Vitamin E körperschädlich sein kann. Es wird empfohlen, die Dosis unter dem Maximalwert von 400IE/Tag zu halten (Kasper und Burghardt 2009).

Studienlage oder: wann sollte zu Vitamin E-Supplementierung geraten werden?

a) Therapeutischer Effekt nachgewiesen, zur Einnahme sollte geraten werden:

- bei männlichen Fertilitätsstörungen
- bei durch Insektizide (LCT; Cypermethrin) oder Rückenmarksverletzung bedingter männlicher Infertilität
- In Kombination mit Selen: bei männlichen Fertilitätsstörungen
- bei erhöhtem Risiko des ungeborenen Kindes für Asthma und mit Keuchen assoziierten Erkrankungen im Kindesalter

d) Zum therapeutischen Effekt kann nach aktueller Studienlage keine Empfehlung gegeben werden, was sich durch ambivalente Forschungslage oder eine geringe Anzahl publizierten Studien begründet:

- zur Verbesserung der zellulären und humoralen Immunantwort Schwangerer
- bei Risiko einer Frühgeburt
- zur Verbesserung des Immunsystems des ungeborenen Kindes im Kindesalter
- in Kombination mit Zink und Chlortetracyclin: zur Verbesserung des Immunsystems des ungeborenen Kindes im Kindesalter
- bei erhöhtem Risiko des ungeborenen Kindes für Allergien im Kindesalter

b) Kein therapeutischer Effekt nachweisbar:

- bei Präeklampsie, sowohl in Prävention als auch in Kuration

7.2. Praktische Hinweise für Schwangere und Patienten mit Kinderwunsch

Was sind Vitamin C und E?

Vitamine sind Substanzen, die der menschliche Körper selbst nicht herstellen kann. Er ist somit auf die Zuführung von außen angewiesen. Vitamin C ist solch eine Substanz, die besonders in Zitrusfrüchten, aber auch in Paprika, Spinat, Tomaten, Rosenkohl und anderen Obst- und Gemüsearten enthalten ist. In unserem Körper ist es in einigen Stoffwechselwegen erforderlich. Zudem ist Vitamin C ein Antioxidans, d.h. es schützt den Körper vor Angriffen von freien Radikalen, welche die körperlichen Zellen sonst auf verschiedenen Ebenen angreifen können. Auch Vitamin E hat solch eine antioxidative Wirkung auf den menschlichen Körper. Anders als Vitamin C ist es besonders in Ölen wie Weizenkeim- oder Sonnenblumenöl enthalten, sowie in Ei, Vollgetreideprodukten, Nüssen und einigen Gemüsesorten. Bei beiden Vitaminen ist die Wirkung auf unseren Körper noch nicht vollständig aufgeklärt. Deshalb findet aktuell viel Forschung über Wirkungen und Wirkungsweisen der beiden leicht zugänglichen Substanzen statt.

Kann ich den täglichen Bedarf durch Ernährung decken?

Da Vitamin C und E in einigen Lebensmitteln vorhanden sind, kann der tägliche Bedarf allein durch eine gesunde und ausgewogene Ernährung gedeckt werden. Eine Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist nur in speziellen Fällen anzuraten.

Ist der Bedarf an Vitamin C und E immer gleich?

Der tägliche Bedarf an Vitamin C und E variiert. So sollten erwachsene Männer grundsätzlich mehr Vitamin C und E zu sich nehmen als erwachsene Frauen. Besonders zu beachten ist, dass der Bedarf beider Vitamine in der Schwangerschaft steigt. Bei Vitamin E sollte schon am Anfang der Schwangerschaft mehr eingenommen werden, bei Vitamin C reicht eine Umstellung ab dem vierten Monat der Schwangerschaft. In der Stillzeit steigt der Bedarf beider Substanzen nochmals an. Für genaue Informationen fragen Sie ihren Gynäkologen oder Allgemeinarzt, um ihren Körper gesichert mit genug Vitamin C und E zu versorgen.

Wie häufig ist eine Unterversorgung an Vitamin C und E?

In den westlichen Ländern ist eine Unterversorgung eher selten. Durch eine gesunde und ausgewogene Ernährung kann dieser gut entgegengewirkt werden. Wenn sie sich dennoch bezüglich Ihres Spiegels unsicher fühlen, können sie ihren Gynäkologen ansprechen und sich beraten lassen. Auch eine Bestimmung der Vitamine im Blut ist möglich, wird aktuell aber durch Leitlinien nicht angeraten.

Ist eine Unterversorgung gefährlich?

Aktuelle Forschungen zeigen, dass eine Unterversorgung mit Vitamin C oder E eine Gefahr für Mutter und Kind darstellen kann. Gerade in der frühen Organentwicklung ihres Kindes kann eine Unterversorgung ein Risiko darstellen und sollte unbedingt vermieden werden.

Wann sollte ich zum Vitaminpräparat greifen?

Ob eine zusätzliche Einnahme von Vitamin C und/ oder E als Nahrungsergänzungsmittel erforderlich und hilfreich ist, besprechen sie am besten mit Ihrem Gynäkologen. Zu beachten ist, dass mehr Zufuhr nicht gleich mehr Nutzen für den Körper bedeuten muss: eine Einnahme sehr hoher Dosen von Vitamin E kann sich nach der aktuellen Forschungslage sogar schädlich auf ihren Körper auswirken. Trotzdem ist es wichtig, den in Schwangerschaft und Stillzeit erhöhten Bedarf der Vitamine zu decken, um eine optimale Versorgung von Mutter und Kind zu gewährleisten. Ob eine Einnahme anzuraten ist kann ihr Gynäkologe individuell feststellen.

Situationen, in denen eine Einnahme anzuraten ist

Nach der aktuellen Studienlage gibt es einige Situationen, bei denen Vitamin C und E besonders nötig und hilfreich sind. So erhöht Vitamin C bei einer gestörten Fruchtbarkeit des Mannes die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft seiner Partnerin. Auch bei Rauchen oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft kann Vitamin C einigen möglichen Komplikationen entgegenwirken. Hier ist aber zu beachten, dass die Einnahme von Vitamin C keinesfalls eine Alternative zur Abstinenz von Nikotin und Alkohol darstellt, denn beide Substanzen können schwerwiegende Komplikationen beim Kind hervorrufen. Eine Einnahme von Vitamin

C sollte so nur in Einzelfällen angeraten werden, wenn eine Abstinenz nicht möglich ist. Zudem zeigt Vitamin C während Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen einen positiven Effekt auf die Entwicklung des Kindes.

Auch Vitamin E erhöht nachweislich die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bei Störungen der männlichen Fruchtbarkeit. Dieser Effekt kann durch männliche Einnahme von Vitamin E kombiniert mit Selen noch verstärkt werden. Auch bei familiärer Häufung von Asthma, welche ein erhöhtes Risiko für das Kind bedeuten kann, an Asthma im Kindesalter zu erkranken, kann präventiv während der Schwangerschaft Vitamin E eingenommen werden. Das Risiko für das Kind, an Asthma zu erkranken, kann so gesenkt werden. Wird in der Schwangerschaft eine Arsenbelastung festgestellt, so kann die Einnahme von Vitamin C, E und Zink zusammen die Risiken der Belastung für das Kind mindern.

Situationen, zu denen aktuell keine Empfehlung abgegeben werden kann

Bei einigen Erkrankungen ist die Forschungslage nicht gesichert, eine positive Wirkung durch Vitamin C oder E ist aber möglich und nicht auszuschließen. Neben der Behandlung mit bekannten anerkannten Methoden durch den Arzt kann bei nicht zufriedenstellender Besserung über eine zusätzliche Einnahme von Vitamin C oder E nachgedacht werden.

Für Vitamin C kann dies der Fall sein bei Männern mit schlechter Spermienqualität, wenn diese zu wiederholten Aborten führt. Auch bei weiblicher Fruchtbarkeitsstörung kann Vitamin C Anwendung finden. Vitamin C hat möglicherweise auch einen präventiven und heilungsfördernden Effekt auf Infektionen während der Schwangerschaft.

Vitamin E zeigt keinen gesicherten Effekt auf das Immunsystem Schwangerer. Zudem kann die Einnahme von Vitamin E möglicherweise, aber nicht gesichert, bei familiärer Häufung von Allergien Schutz vor der Entwicklung von Allergien im Kindesalter bieten.

Auch die Wirkung von Vitamin C und E in Kombination als Therapie von Präeklampsie ist aktuell nicht gesichert. Zudem ist beim Risiko einer Frühgeburt die Einnahme von Vitamin C und E nicht gesichert hilfreich, kann aber aufgrund von geringen Nebenwirkungen ggf. in Betracht gezogen werden.

- Empfehlung und Leitfaden -

Wenn Sie über eine Einnahme der Antioxidantien nachdenken...

Sprechen Sie die Einnahme immer mit Ihrem Frauenarzt ab. Er ist über die neueste Forschungssituation aufgeklärt und kann sie kompetent beraten.

8. Literatur

1991. Absorption of intramuscular vitamin E in premature babies. Italian Collaborative Group on Preterm Delivery. *Dev Pharmacol Ther*, 16 (1):13-21.
2015. 20.12.2015. Vitamin E (Tocopherole), Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-e/>.
- 2015b. New Reference Values for Vitamin C Intake. *Ann Nutr Metab*, 67 (1):13-20.
- Abad C, Amengual MJ, Gosalvez J, Coward K, Hannaoui N, Benet J, Garcia-Peiro A, Prats J. 2013. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia*, 45 (3):211-216.
- Abdala-Valencia H, Berdnikovs S, Soveg FW, Cook-Mills JM. 2014. alpha-Tocopherol supplementation of allergic female mice inhibits development of CD11c+CD11b+ dendritic cells in utero and allergic inflammation in neonates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 307 (6):L482-496.
- Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, Younass ER, Hussein JS. 2015. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatr Int Child Health*:2046905515Y0000000017.
- Abramovici A, Gandley R, Clifton R, Leveno K, Myatt L, Wapner R, Thorp J, Jr., Mercer B, Peaceman A, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Saade G, Sorokin Y. 2014. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*.
- Agarwal A, Sekhon LH. 2011. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: Is it justified? *Indian J Urol*, 27 (1):74-85.
- Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. 2005. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*, 3:28.
- Akanbi OM, Odaibo AB, Ademowo OG. 2010. Effect of antimalarial drugs and malaria infection on oxidative stress in pregnant women. *Afr J Reprod Health*, 14 (3):209-212.
- Akyol D, Mungan T, Gorkemli H, Nuhoglu G. 2000. Maternal levels of vitamin E in normal and preeclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 263 (4):151-155.
- Arcaniolo D, Favilla V, Tiscione D, Pisano F, Bozzini G, Creta M, Gentile G, Menchini Fabris F, Pavan N, Veneziano IA, Cai T. 2014. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*, 86 (3):164-170.
- Atiba AS, Abbiyesuku FM, Niran-atiba TA, Oparinde DP, Ajose OA, Akindele RA. 2014. Free radical attack on membrane lipid and antioxidant vitamins in the course of pre-eclamptic pregnancy. *Ethiop J Health Sci*, 24 (1):35-42.
- Augustyniak A, Michalak K, Skrzydlewska E. 2005. [The action of oxidative stress induced by ethanol on the central nervous system (CNS)]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 59:464-471.
- Babinszky L, Langhout DJ, Verstegen MW, den Hartog LA, Joling P, Nieuwland M. 1991. Effect of vitamin E and fat source in sows' diets on immune response of suckling and weaned piglets. *J Anim Sci*, 69 (5):1833-1842.
- Banerjee S, Chambers AE, Campbell S. 2006. Is vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, 194 (5):1228-1233.
- Barenys M, Masjosthusmann S, Fritsche E. 2015. Is Intake of Flavonoid-based Food Supplements during Pregnancy Safe for the Developing Child? A Literature Review. *Curr Drug Targets*.
- Bartfai L, Bartfai Z, Nedeczky I, Puho EH, Banhidy F, Czeizel AE. 2012. Rate of preterm birth in pregnant women with vitamin E treatment: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 (6):575-580.
- Bastani P, Hamdi K, Abasalizadeh F, Navali N. 2011. Effects of vitamin E supplementation on some pregnancy health indices: a randomized clinical trial. *Int J Gen Med*, 4:461-464.

- Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. 2005. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (2):520-521.
- Ben-Haroush A, Harell D, Hod M, Bardin R, Kaplan B, Orvieto R, Bar J. 2002. Plasma levels of vitamin E in pregnant women prior to the development of preeclampsia and other hypertensive complications. *Gynecol Obstet Invest*, 54 (1):26-30.
- Betancor MB, Caballero MJ, Terova G, Cora S, Saleh R, Benitez-Santana T, Bell JG, Hernandez-Cruz CM, Izquierdo M. 2012. Vitamin C enhances vitamin E status and reduces oxidative stress indicators in sea bass larvae fed high DHA microdiets. *Lipids*, 47 (12):1193-1207.
- Blaszkowska J, Goralska K. 2014. Parasites and fungi as a threat for prenatal and postnatal human development. *Ann Parasitol*, 60 (4):225-234.
- Bolisetty S, Naidoo D, Lui K, Koh TH, Watson D, Whitehall J. 2002. Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery--a pilot study. *Early Hum Dev*, 67 (1-2):47-53.
- Bolle P, Evandri MG, Saso L. 2002. The controversial efficacy of vitamin E for human male infertility. *Contraception*, 65 (4):313-315.
- Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Theron AJ. 2001. Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80 (8):719-725.
- Braekke K, Harsem NK, Staff AC. 2006. Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia. *Pediatr Res*, 60 (5):560-564.
- Brown TL, LeMay HE, Bursten BE. 2011. *Chemie: Studieren kompakt*. 10th Aufl. Munich: Pearson.
- Busetto GM, Koverech A, Messano M, Antonini G, De Berardinis E, Gentile V. 2012. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic astenoteratozoospermia. *Arch Ital Urol Androl*, 84 (3):137-140.
- Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. 2013. Maternal dietary nutrient intake and risk of preterm delivery. *Am J Perinatol*, 30 (7):579-588.
- Carter AM. 2015. Placental Gas Exchange and the Oxygen Supply to the Fetus. *Compr Physiol*, 5 (3):1381-1403.
- Casanueva E, Polo E, Tejero E, Meza C. 1993. Premature rupture of amniotic membranes as functional assessment of vitamin C status during pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*, 678:369-370.
- Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, Morales RM, Pfeffer F, Vilchis P, Vadillo-Ortega F. 2005. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 81 (4):859-863.
- Chandra G, Aggarwal A, Kumar M, Singh AK, Sharma VK, Upadhyay RC. 2014. Effect of additional vitamin E and zinc supplementation on immunological changes in peripartum Sahiwal cows. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 98 (6):1166-1175.
- Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet A, Poston L. 2002. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol*, 187 (3):777-784.
- Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. 1999. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 354 (9181):810-816.
- Charlier C, Benhaddou N, Dupin N. 2015. [Syphilis and pregnancy]. *Presse Med*, 44 (6 Pt 1):631-638.
- Chauhan SS, Celi P, Leury BJ, Dunshea FR. 2015. High dietary selenium and vitamin E supplementation ameliorates the impacts of heat load on oxidative status and acid-base balance in sheep. *J Anim Sci*, 93 (7):3342-3354.

- Chen Q, Jones D, Stone P, Ching LM, Chamley L. 2009. Vitamin C enhances phagocytosis of necrotic trophoblasts by endothelial cells and protects the phagocytosing endothelial cells from activation. *Placenta*, 30 (2):163-168.
- Chen X, Li Z. 2015. [Research on exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and risk of preterm birth]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 49 (7):665-668.
- Choi JL, Rose RC. 1989. Transport and metabolism of ascorbic acid in human placenta. *Am J Physiol*, 257 (1 Pt 1):C110-113.
- Cogswell ME, Weisberg P, Spong C. 2003. Cigarette smoking, alcohol use and adverse pregnancy outcomes: implications for micronutrient supplementation. *J Nutr*, 133 (5 Suppl 2):1722S-1731S.
- Cohen JM, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Evans RW, Kahn SR. 2015. The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.
- Crha I, Hrubá D, Ventruba P, Fiala J, Totusek J, Visnova H. 2003. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent Eur J Public Health*, 11 (2):63-67.
- Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. 2015. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *Int Braz J Urol*, 41 (2):230-238.
- Daniels JT, Hatfield PG, Burgess DE, Kott RW, Bowman JG. 2000. Evaluation of ewe and lamb immune response when ewes were supplemented with vitamin E. *J Anim Sci*, 78 (10):2731-2736.
- Devereux G, Barker RN, Seaton A. 2002. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*, 32 (1):43-50.
- Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, Helms PJ, Seaton A. 2006. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*, 174 (5):499-507.
- Diafouka F, Gbassi GK. 2009. Deficiency of alpha-tocopherol in seminal fluid as a probable factor in low fertility in Cote d'Ivoire. *Afr J Reprod Health*, 13 (3):123-125.
- Dodd JM, O'Brien C, Grivell RM. 2014. Preventing pre-eclampsia - are dietary factors the key? *BMC Med*, 12:176.
- Dordevic NZ, Babic GM, Markovic SD, Ognjanovic BI, Stajn AS, Zikic RV, Saicic ZS. 2008. Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reprod Toxicol*, 25 (2):213-218.
- Driscoll TR, Carey RN, Peters S, Glass DC, Benke G, Reid A, Fritschi L. 2015. The Australian Work Exposures Study: Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Ann Occup Hyg*.
- Duarte-Salles T, Mendez MA, Meltzer HM, Alexander J, Haugen M. 2013. Dietary benzo(a)pyrene intake during pregnancy and birth weight: associations modified by vitamin C intakes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Int*, 60:217-223.
- El-Salahy EM, Ahmed MI, El-Gharieb A, Tawfik H. 2001. New scope in angiogenesis: role of vascular endothelial growth factor (VEGF), NO, lipid peroxidation, and vitamin E in the pathophysiology of pre-eclampsia among Egyptian females. *Clin Biochem*, 34 (4):323-329.
- Elmadfa I, Leitzmann C. 2004. Ernährung der Menschen. 4. Aufl. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer Stuttgart.
- ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad A, Abdelrahman S. 2015. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial. *Andrology*, 3 (5):864-867.
- Emerson OH, Emerson GA, Evans HM. 1936. THE ISOLATION FROM COTTONSEED OIL OF AN ALCOHOL RESEMBLING ALPHA TOCOPHEROL FROM WHEAT GERM OIL. *Science*, 83 (2157):421.
- Erichsen HC, Engel SA, Eck PK, Welch R, Yeager M, Levine M, Siega-Riz AM, Olshan AF, Chanock SJ. 2006. Genetic variation in the sodium-dependent vitamin C transporters, SLC23A1, and SLC23A2 and risk for preterm delivery. *Am J Epidemiol*, 163 (3):245-254.

- Eyring H, Stewart GH, Smith RP. 1958. PRINCIPLE OF MINIMUM BENDING OF LOCALIZED AND DELOCALIZED ORBITALS; ETHANE BARRIER AND RELATED EFFECTS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 44 (3):259-260.
- Fabre G, Bayach I, Berka K, Paloncyova M, Starok M, Rossi C, Duroux JL, Otyepka M, Trouillas P. 2015. Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes. *Chem Commun (Camb)*, 51 (36):7713-7716.
- Fanaei H, Khayat S, Halvaei I, Ramezani V, Azizi Y, Kasaeian A, Mardaneh J, Parvizi MR, Akrami M. 2014. Effects of ascorbic acid on sperm motility, viability, acrosome reaction and DNA integrity in teratozoospermic samples. *Iran J Reprod Med*, 12 (2):103-110.
- Fiore G, Capasso A. 2008. Effects of vitamin E and C on placental oxidative stress: an in vitro evidence for the potential therapeutic or prophylactic treatment of preeclampsia. *Med Chem*, 4 (6):526-530.
- Flanagan SV, Johnston RB, Zheng Y. 2012. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. *Bull World Health Organ*, 90 (11):839-846.
- Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. 1991. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88 (24):11003-11006.
- Gallo C, Renzi P, Loizzo S, Loizzo A, Piacente S, Festa M, Caputo M, Tecce MF, Capasso A. 2010. Potential therapeutic effects of vitamin e and C on placental oxidative stress induced by nicotine: an in vitro evidence. *Open Biochem J*, 4:77-82.
- Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Amit A. 1996. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 66 (3):430-434.
- Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. 2009. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertil Steril*, 92 (2):565-571.
- Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, de Valk H, Goulet V. 2014. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. *Euro Surveill*, 19 (38).
- Gohil JT, Patel PK, Gupta P. 2011. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defence in subjects of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*, 61 (6):638-640.
- Goyal R, Longo LD. 2015. Metabolic Profiles in Ovine Carotid Arteries with Developmental Maturation and Long-Term Hypoxia. *PLoS One*, 10 (6):e0130739.
- Granot E, Sokal EM. 2015. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J*, 17 (11):707-711.
- Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J. 2005. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod*, 20 (9):2590-2594.
- Griesinger G, Franke K, Kinast C, Kutzelnigg A, Riedinger S, Kulin S, Kaali SG, Feichtinger W. 2002. Ascorbic acid supplement during luteal phase in IVF. *J Assist Reprod Genet*, 19 (4):164-168.
- Hallbach J. 2011. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Germany: Georg Thieme Verlag KG.
- Harden A, Zilva SS. 1918. The Antiscorbutic Factor in Lemon Juice. *Biochem J*, 12 (3):259-269.
- Harkins WD. 1929. SURFACE STRUCTURE AND ATOM BUILDING. *Science*, 70 (1819):433-442.
- Harkins WD. 1933. The Neutron, Atom Building and a Nuclear Exclusion Principle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 19 (3):307-318.
- Harrison FE, Dawes SM, Meredith ME, Babaev VR, Li L, May JM. 2010. Low vitamin C and increased oxidative stress and cell death in mice that lack the sodium-dependent vitamin C transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med*, 49 (5):821-829.
- Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Myatt L, Leveno KJ, Pearson GD, Varner MW, Thorp JM, Jr., Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G,

- Sorokin Y, Anderson GB. 2010. Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 116 (3):653-658.
- Herdegen T, Böhm R, Cimin-Bredée N, Culman J, Gohlke P, Ley L, Luippold G, Ufer M, Wätzig V. 2010. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Hisanaga K, Sagar SM, Sharp FR. 1992. Ascorbate neurotoxicity in cortical cell culture. *Ann Neurol*, 31 (5):562-565.
- Hong J, Park EA, Kim YJ, Lee HY, Park BH, Ha EH, Kong KA, Park H. 2008. Association of antioxidant vitamins and oxidative stress levels in pregnancy with infant growth during the first year of life. *Public Health Nutr*, 11 (10):998-1005.
- Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P, Lampi AM, Piironen V, Isolauri E. 2005. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *Eur J Clin Nutr*, 59 (1):123-128.
- Horn MJ, Van Emon ML, Gunn PJ, Eicher SD, Lemenager RP, Burgess J, Pyatt N, Lake SL. 2010. Effects of maternal natural (RRR alpha-tocopherol acetate) or synthetic (all-rac alpha-tocopherol acetate) vitamin E supplementation on suckling calf performance, colostrum immunoglobulin G, and immune function. *J Anim Sci*, 88 (9):3128-3135.
- Huppertz B. 2014. Oxygenation of the placenta and its role in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 4 (3):244-245.
- Jain SK, Wise R. 1995. Relationship between elevated lipid peroxides, vitamin E deficiency and hypertension in preeclampsia. *Mol Cell Biochem*, 151 (1):33-38.
- Janssen CI, Zerbi V, Mutsaers MP, Jochems M, Vos CA, Vos JO, Berg BM, van Tol EA, Gross G, Jouni ZE, Heerschap A, Kiliaan AJ. 2015. Effect of perinatally supplemented flavonoids on brain structure, circulation, cognition, and metabolism in C57BL/6J mice. *Neurochem Int*, 89:157-169.
- Johnston PC, Powell LA, McCance DR, Pogue K, McMaster C, Gilchrist S, Holmes VA, Young IS, McGinty A. 2013. Placental protein tyrosine nitration and MAPK in type 1 diabetic pre-eclampsia: Impact of antioxidant vitamin supplementation. *J Diabetes Complications*, 27 (4):322-327.
- Joshi SR, Mehendale SS, Dangat KD, Kilari AS, Yadav HR, Taralekar VS. 2008. High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery. *Ann Nutr Metab*, 53 (3-4):276-282.
- Kafilzadeh F, Kheirmanesh H, Karami Shabankareh H, Targhibi MR, Maleki E, Ebrahimi M, Meng GY. 2014. Comparing the effect of oral supplementation of vitamin E, injective vitamin E and selenium or both during late pregnancy on production and reproductive performance and immune function of dairy cows and calves. *ScientificWorldJournal*, 2014:165841.
- Kalpdev A, Saha SC, Dhawan V. 2011. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*, 30 (4):447-456.
- Karrer P, Fritzsche H, Ringier BH, Salomon H. 1938. Synthese des α -Tocopherols. *Helvetica chimica acta*, 21 (^1):820-825.
- Kasper H, Burghardt W. 2009. *Ernährungsmedizin und Diätetik*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Kaur R, Dar SA. 2013. Comparative evaluation of oral and dermal cypermethrin exposure on antioxidant profile in *Bubalus bubalis*. *Food Chem Toxicol*, 61:121-126.
- Kawai K, Kupka R, Mugusi F, Aboud S, Okuma J, Villamor E, Spiegelman D, Fawzi WW. 2010. A randomized trial to determine the optimal dosage of multivitamin supplements to reduce adverse pregnancy outcomes among HIV-infected women in Tanzania. *Am J Clin Nutr*, 91 (2):391-397.
- Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, Zghal K, Fki H, Damak J, Bahloul A. 2003. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*, 49 (2):83-94.
- Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. 1995. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant

- vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*, 64 (4):825-831.
- Kharb S. 2000a. Lipid peroxidation in pregnancy with preeclampsia and diabetes. *Gynecol Obstet Invest*, 50 (2):113-116.
- Kharb S. 2000b. Total free radical trapping antioxidant potential in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 69 (1):23-26.
- Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. 1998. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 46 (4):238-240.
- Kiondo P, Welishe G, Wandabwa J, Wamuyu-Maina G, Bimenya GS, Okong P. 2011. Plasma vitamin C concentration in pregnant women with pre-eclampsia in Mulago hospital, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci*, 11 (4):566-572.
- Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, Okong P. 2014. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14:283.
- Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML, Knudsen VK, Halldorsson TI, Mikkelsen TB, Olsen SF. 2009. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG*, 116 (7):964-974.
- Kobori Y, Ota S, Sato R, Yagi H, Soh S, Arai G, Okada H. 2014. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. *Arch Ital Urol Androl*, 86 (1):1-4.
- Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, Demir H, Yoruk IH. 2008. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res*, 36 (6):1335-1341.
- Konger RL. 2006. A new wrinkle on topical vitamin E and photo-inflammation: Mechanistic studies of a hydrophilic gamma-tocopherol derivative compared with alpha-tocopherol. *J Invest Dermatol*, 126 (7):1447-1449.
- Krishna Mohan S, Venkataramana G. 2007. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy--induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 51 (3):284-288.
- Kutluyer F, Erisir M, Benzer F, Ogretmen F, Inanan BE. 2015. The in vitro effect of Lambda-cyhalothrin on quality and antioxidant responses of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* spermatozoa. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40 (3):855-860.
- Lauridsen C, Stagsted J, Jensen SK. 2007. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 84 (1-2):66-78.
- Lee W, Roberts SM, Labbe RF. 1997. Ascorbic acid determination with an automated enzymatic procedure. *Clin Chem*, 43 (1):154-157.
- Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. 1997. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 67 (1):142-147.
- Li TY, Zhang X, Wei XP, Liu YF, Qu P, Liu YX, Chen J. 2011. [Impact of antioxidant vitamins and heavy metal levels at birth on neurodevelopment of children assessed at two years of age]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 49 (6):439-444.
- Lipinski B. 2011. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2011:809696.
- Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA, Jr., Weiss ST, Gillman MW, Gold DR. 2006. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr*, 84 (4):903-911.
- Liu TZ, Chin N, Kiser MD, Bigler WN. 1982. Specific spectrophotometry of ascorbic acid in serum or plasma by use of ascorbate oxidase. *Clin Chem*, 28 (11):2225-2228.
- Llurba E, Gratacos E, Martin -Gallan P, Cabero L, Dominguez C. 2004. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med*, 37 (4):557-570.

- Lo JO, Schabel MC, Roberts VH, Morgan TK, Rasanen JP, Kroenke CD, Shoemaker SR, Spindel ER, Frias AE. 2015. Vitamin C supplementation ameliorates the adverse effects of nicotine on placental hemodynamics and histology in nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*, 212 (3):370 e371-378.
- Lorenzoni F, Giampietri M, Ferri G, Lunardi S, Madrigali V, Battini L, Boldrini A, Ghirri P. 2013. Lutein administration to pregnant women with gestational diabetes mellitus is associated to a decrease of oxidative stress in newborns. *Gynecol Endocrinol*, 29 (10):901-903.
- Madazli R, Benian A, Gumustas K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. 1999. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 85 (2):205-208.
- Madruga de Oliveira A, Rondo PH, Oliveira JM. 2009. Maternal alcohol consumption may influence cord blood ascorbic acid concentration: findings from a study of Brazilian mothers and their newborns. *Br J Nutr*, 102 (6):895-898.
- Malkiewicz K, Koterak M, Folkesson R, Brzezinski J, Winblad B, Szutowski M, Benedikz E. 2006. Cypermethrin alters Glial Fibrillary Acidic Protein levels in the rat brain. *Environ Toxicol Pharmacol*, 21 (1):51-55.
- Malone JL. 1975. Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol*, 2 (2):295-307.
- Maritz GS, Rayise SS. 2011. Effect of maternal nicotine exposure on neonatal rat lung development: protective effect of maternal ascorbic acid supplementation. *Exp Lung Res*, 37 (1):57-65.
- Markert UR, Fitzgerald JS, Seyfarth L, Heinzelmann J, Varosi F, Voigt S, Schleussner E, Seewald HJ. 2005. Lessons from reproductive immunology for other fields of immunology and clinical approaches. *Chem Immunol Allergy*, 89:169-179.
- Marosz A, Chlubek D. 2014. The risk of abuse of vitamin supplements. *Ann Acad Med Stetin*, 60 (1):60-64.
- Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. 2005. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (2):121-128.
- McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ, Patterson CC, Walker JD, Pearson DW, Young IS. 2010. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 376 (9737):259-266.
- McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, Bunten C, Leiva M, Gonzales D, Hollister-Smith J, Durand M, Frei B, Buist AS, Peters D, Morris CD, Spindel ER. 2014. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 311 (20):2074-2082.
- Memon S, Pratten MK. 2009. Developmental toxicity of ethanol in chick heart in ovo and in micromass culture can be prevented by addition of vitamin C and folic acid. *Reprod Toxicol*, 28 (2):262-269.
- Mercer BM, Abdelrahim A, Moore RM, Novak J, Kumar D, Mansour JM, Perez-Fournier M, Milluzzi CJ, Moore JJ. 2010. The impact of vitamin C supplementation in pregnancy and in vitro upon fetal membrane strength and remodeling. *Reprod Sci*, 17 (7):685-695.
- Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara- Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. 2008. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 100 (3):252-256.
- Miller DR, Turner SW, Spiteri-Cornish D, Scaife AR, Danielian PJ, Devereux GS, Walsh GM. 2015. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates. *Clin Exp Allergy*, 45 (5):920-927.
- Miller SL, Wallace EM, Walker DW. 2012. Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine. *Neuroendocrinology*, 96 (1):13-23.
- Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. 2010. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy*, 65 (6):758-765.

- Mohammed Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EP, Jayasumana C, De Silva PM. 2015. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40 (3):828-846.
- Moharana S, Moharana DN. 1999. Hypervitaminosis E. *Indian J Physiol Pharmacol*, 43 (3):407-409.
- Mohindra A, Kabi BC, Kaul N, Trivedi SS. 2002. Vitamin E and carotene status in pre-eclamptic pregnant women from India. *Panminerva Med*, 44 (3):261-264.
- Moini H, Packer L, Saris NEL. 2002. Antioxidant and prooxidant activities of α -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 182:84-90.
- Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, Linton EA, Dhir S, Anggard EE, Redman CW. 1998. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 105 (11):1195-1199.
- Moslemi MK, Tavanbakhsh S. 2011. Selenium -vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*, 4:99-104.
- Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. 1998. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 46 (1):37-40.
- Nagao M, Moriyama Y, Yamagishi K, Iso H, Tamakoshi A. 2012. Relation of serum alpha- and gamma-tocopherol levels to cardiovascular disease-related mortality among Japanese men and women. *J Epidemiol*, 22 (5):402-410.
- Nagy E, Degrell I. 1989. Determination of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr*, 497:276-281.
- Naseer MI, Lee HY, Kim MO. 2010. Neuroprotective effect of vitamin C against the ethanol and nicotine modulation of GABA(B) receptor and PKA-alpha expression in prenatal rat brain. *Synapse*, 64 (6):467-477.
- Naseer MI, Ullah N, Ullah I, Koh PO, Lee HY, Park MS, Kim MO. 2011. Vitamin C protects against ethanol and PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in prenatal rat hippocampal neurons. *Synapse*, 65 (7):562-571.
- Nemec M, Butler G, Hidioglou M, Farnworth ER, Nielsen K. 1994. Effect of supplementing gilts' diets with different levels of vitamin E and different fats on the humoral and cellular immunity of gilts and their progeny. *J Anim Sci*, 72 (3):665-676.
- Niestroj I. 2000. *Praxis der Orthomolekularen Medizin*. 2 Aufl. Stuttgart. Nogala-Kalucka M, Korczak J, Wagner KH, Elmadfa I. 2004. Tocopherol composition of deodorization distillates and their antioxidative activity. *Nahrung*, 48 (1):34-37.
- Nwagha UI, Okeke TC, Nwagha TU, Ejezie FE, Ogbodo SO, Dim CC, Anyaehie BU. 2011. Asymptomatic malaria parasitemia does not induce additional oxidative stress in pregnant women of South East Nigeria. *Asian Pac J Trop Med*, 4 (3):229-233.
- Ochoa-Brust GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernandez B, Vasquez C. 2007. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86 (7):783-787.
- Ohrvall M, Sundlof G, Vessby B. 1996. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J Intern Med*, 239 (2):111-117.
- Oliveira RC, Guerreiro BM, Moraes Junior NN, Araujo RL, Pereira RA, Pereira MN. 2015. Supplementation of prepartum dairy cows with beta-carotene. *J Dairy Sci*, 98 (9):6304-6314.
- Ozkaya MO, Naziroglu M. 2010. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 94 (6):2465-2466.
- Panburana P, Phuapradit W, Puchaiwatananon O. 2000. Antioxidant nutrients and lipid peroxide levels in Thai preeclamptic pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*, 26 (5):377-381.
- Pande S, Saxena PN, Bhushan B, Saxena N. 2014. Peripheral blood and bone marrow responses under stress of cypermethrin in albino rats. *Interdiscip Toxicol*, 7 (1):33-40.

- Park S, Kim AJ, Lee M. 2009. Synergic effects of alpha-tocopherol and beta-carotene on tert-butylhydroperoxide-induced HepG2 cell injury. *Toxicol Ind Health*, 25 (4-5):311-320.
- Pineda J, Herrera A, Antonio MT. 2013. Comparison between hepatic and renal effects in rats treated with arsenic and/or antioxidants during gestation and lactation. *J Trace Elem Med Biol*, 27 (3):236-241.
- Poehlmann TG, Fitzgerald JS, Busch S, Schleussner E, Gutiérrez G, Blois S, Arck PC, Engert S, Kämmerer U, Szekeres-Bartho J, Markert UR. 2006. Reproductive Immunology - an Update. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 33:474-485.
- Politis I, Bizelis I, Tsiaras A, Baldi A. 2004. Effect of vitamin E supplementation on neutrophil function, milk composition and plasmin activity in dairy cows in a commercial herd. *J Dairy Res*, 71 (3):273-278.
- Politis I, Hidioglou M, Batra TR, Gilmore JA, Gorewit RC, Scherf H. 1995. Effects of vitamin E on immune function of dairy cows. *Am J Vet Res*, 56 (2):179-184.
- Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. 1998. The effect of vitamin C and E on placental lipid peroxidation and antioxidative enzymes in perfused placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77 (4):372-376.
- Poston L, Raijmakers M, Kelly F. 2004. Vitamin E in preeclampsia. *Ann N Y Acad Sci*, 1031:242-248.
- Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. 2006. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 367 (9517):1145-1154.
- Pressman EK, Thornburg LL, Glantz JC, Earhart A, Wall PD, Ashraf M, Pryhuber GS, Woods JR, Jr. 2011. Inflammatory cytokines and antioxidants in midtrimester amniotic fluid: correlation with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 204 (2):155 e151-157.
- Proskocil BJ, Sekhon HS, Clark JA, Lupo SL, Jia Y, Hull WM, Whitsett JA, Starcher BC, Spindel ER. 2005. Vitamin C prevents the effects of prenatal nicotine on pulmonary function in newborn monkeys. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (9):1032-1039.
- Pschyrembel W. 2012. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch Berlin*:
- Rassow J, Hauser K, Netzer R, Deutzmann R. 2008. *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Redden RR, Kott RW, Boles JA, Layton AW, Hatfield PG. 2010. Effects of late gestation supplementation of rumen undegradable protein, vitamin E, zinc, and chlortetracycline to ewes on indices of immune transfer and productivity. *J Anim Sci*, 88 (3):1125-1134.
- Reichstein T, Grüssner A, Oppenauer R. 1933. Die Synthese der d-Ascorbinsäure (d-Form des C-Vitamins). *Helvetica chimica acta*, 16 (1):561-565.
- Righi DA, Palermo-Neto J. 2003. Behavioral effects of type II pyrethroid cyhalothrin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 191 (2):167-176.
- Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, Pearson GD, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JM, Jr., Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Smith WJ, Saade G, Sorokin Y, Anderson GB. 2010. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*, 362 (14):1282-1291.
- Roland L, Gagne A, Belanger MC, Boutet M, Berthiaume L, Fraser WD, Julien P, Bilodeau JF. 2010. Existence of compensatory defense mechanisms against oxidative stress and hypertension in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 29 (1):21-37.
- Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. 1999. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod*, 14 (4):1028-1033.
- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. 2006. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*, 354 (17):1796-1806.

- Ryu S, Huppmann AR, Sambangi N, Takacs P, Kauma SW. 2007. Increased leukocyte adhesion to vascular endothelium in preeclampsia is inhibited by antioxidants. *Am J Obstet Gynecol*, 196 (4):400 e401-407; discussion 400 e407-408.
- Sagol S, Ozkinay E, Ozsener S. 1999. Impaired antioxidant activity in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 64 (2):121-127.
- Sahu S, Abraham R, Vedavalli R, Daniel M. 2009. Study of lipid profile, lipid peroxidation and vitamin E in pregnancy induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 53 (4):365-369.
- Sarwar MS, Sarkar RC, Bhowmick R, Dewan SM, Ahmed MU, Hasnat A, Rashid M, Islam MS. 2015. Effect of socio-economic status and estimation of lipid peroxidation and antioxidant in preeclamptic pregnant women: a case-control study. *Hypertens Pregnancy*, 34 (1):125-135.
- Schek A. 2013. *Ernährungslehre kompakt*. 5. Aufl. Wiesbaden: Umschau Zeitschriftenverlag GmbH.
- Schiff E, Friedman SA, Stampfer M, Kao L, Barrett PH, Sibai BM. 1996. Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 175 (4 Pt 1):1024-1028.
- Schjoldager JG, Paidi MD, Lindblad MM, Birck MM, Kjaergaard AB, Dantzer V, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. 2015. Maternal vitamin C deficiency during pregnancy results in transient fetal and placental growth retardation in guinea pigs. *Eur J Nutr*, 54 (4):667-676.
- Schmidt R, Muniz RR, Cola E, Stauffert D, Silveira MF, Miranda AE. 2015. Maternal Chlamydia trachomatis Infections and Preterm Births in a University Hospital in Vitoria, Brazil. *PLoS One*, 10 (10):e0141367.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. 2007. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* 30. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Schneider H. 1997. [Physiology of the placenta: development of fetal nutrition during pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 201 Suppl 1:1-8.
- Schütt C, Bröker B. 2009. *Grundwissen Immunologie*. 2. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg (Springer).
- Scott BC, Aruoma OI, Evans PJ, O'Neill C, Van der Vliet A, Cross CE, Tritschler H, Halliwell B. 1994. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res*, 20 (2):119-133.
- Senthil Kumar S, Sriman Narayanan S. 2006. Amperometric sensor for the determination of ascorbic acid based on Cobalt hexacyanoferrate modified electrode fabricated through a new route. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 54 (7):963-967.
- Serdar Z, Gur E, Develioglu O, Colakogullari M, Dirican M. 2002. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. *Lipid peroxidation in preeclampsia. Pathophysiology*, 9 (1):21.
- Shaeib F, Khan SN, Ali I, Najafi T, Maitra D, Abdulhamid I, Saed GM, Pennathur S, Abu-Soud HM. 2015. Melatonin prevents myeloperoxidase heme destruction and the generation of free iron mediated by self-generated hypochlorous Acid. *PLoS One*, 10 (3):e0120737.
- Shaker OG, Sadik NA. 2013. Pathogenesis of preeclampsia: Implications of apoptotic markers and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*, 32 (11):1170-1178.
- Singh AK, Pandita S, Pampoori ZA, Huozha R, Ashutosh M. 2013. Effect of pre-partum supplementation of vitamin E to Murrah buffaloes on immune functions and viability of calves. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 97 (2):255-262.
- Slotkin TA, Seidler FJ, Spindel ER. 2011. Prenatal nicotine exposure in rhesus monkeys compromises development of brainstem and cardiac monoamine pathways involved in perinatal adaptation and sudden infant death syndrome: amelioration by vitamin C. *Neurotoxicol Teratol*, 33 (3):431-434.
- Slotkin TA, Seidler FJ, Qiao D, Aldridge JE, Tate CA, Cousins MM, Proskocil BJ, Sekhon HS, Clark JA, Lupo SL, Spindel ER. 2005. Effects of prenatal nicotine exposure on primate brain

- development and attempted amelioration with supplemental choline or vitamin C: neurotransmitter receptors, cell signaling and cell development biomarkers in fetal brain regions of rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 30 (1):129-144.
- Smith LI, Ungnade HE, Prichard WW. 1938. THE CHEMISTRY OF VITAMIN E. I. THE STRUCTURE AND SYNTHESIS OF α -TOCOPHEROL. *Science*, 88 (2271):37-38.
- Spinnato JA, 2nd, Freire S, Pinto ESJL, Cunha Rudge MV, Martins- Costa S, Koch MA, Goco N, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Sibai BM. 2007. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 110 (6):1311-1318.
- Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Duran V, Cuevas S, Garcia J, Meza R, Valdes R, Valdes G, Benitez H, VanderLinde V, Villagra V, Cantor KP, Moore LE, Perez SG, Steinmaus S, Smith AH. 2014. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23 (8):1529-1538.
- Steyn PS, Odendaal HJ, Schoeman J, Stander C, Fanie N, Grove D. 2003. A randomised, double-blind placebo-controlled trial of ascorbic acid supplementation for the prevention of preterm labour. *J Obstet Gynaecol*, 23 (2):150-155.
- Stock I, Henrichfreise B. 2012. [Infections with Chlamydia trachomatis]. *Med Monatsschr Pharm*, 35 (6):209-222; quiz 223-204.
- Stratta P, Canavese C, Porcu M, Dogliani M, Todros T, Garbo E, Belliardo F, Maina A, Marozio L, Zonca M. 1994. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 37 (4):246-249.
- Suhail M, Faizul Suhail M, Khan H. 2008. Role of vitamins C and e in regulating antioxidant and pro-oxidant markers in preeclampsia. *J Clin Biochem Nutr*, 43 (3):210-220.
- Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. 1996. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*, 17 (5):530-537.
- Suzuki YJ, Tsuchiya M, Packer L. 1991. Thiocetic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun*, 15 (5):255-263.
- Takacs P, Green KL, Nikaeo A, Kauma SW. 2003. Increased vascular endothelial cell production of interleukin-6 in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 188 (3):740-744.
- Talebi AR, Mangoli E, Nahangi H, Anvari M, Poureentzari M, Halvaei I. 2014. Vitamin C attenuates detrimental effects of diabetes mellitus on sperm parameters, chromatin quality and rate of apoptosis in mice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 181:32-36.
- Therond P, Auger J, Legrand A, Jouannet P. 1996. α -Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. *Mol Hum Reprod*, 2 (10):739-744.
- Thiele JJ, Friesleben HJ, Fuchs J, Ochsendorf FR. 1995. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum Reprod*, 10 (1):110-115.
- Uusitalo L, Kenward MG, Virtanen SM, Uusitalo U, Nevalainen J, Niinisto S, Kronberg-Kippila C, Ovaskainen ML, Marjamaki L, Simell O, Ilonen J, Veijola R, Knip M. 2008. Intake of antioxidant vitamins and trace elements during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity in the child. *Am J Clin Nutr*, 88 (2):458-464.
- Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. 1996. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res*, 53 (1-3):65-83.
- Vijayprasad S, Bb G, Bb N. 2014. Effect of vitamin C on male fertility in rats subjected to forced swimming stress. *J Clin Diagn Res*, 8 (7):HC05-08.
- Villamor E, Saathoff E, Bosch RJ, Hertzmark E, Baylin A, Manji K, Msamanga G, Hunter DJ, Fawzi WW. 2005. Vitamin supplementation of HIV-infected women improves postnatal child growth. *Am J Clin Nutr*, 81 (4):880-888.
- Villar J, Purwar M, Meriardi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A. 2009. World Health Organisation multicentre randomised trial of

- supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*, 116 (6):780-788.
- Villar JC 2016. 16.01.16. Can trypanocidal therapy prevent chronic chagas' cardiomyopathy? Insights from a systematic review <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c313/villar.PDF>.
- Wang S, Wang G, Barton BE, Murphy TF, Huang HF. 2007. Beneficial effects of vitamin E in sperm functions in the rat after spinal cord injury. *J Androl*, 28 (2):334-341.
- Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. 1991. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (6 Pt 1):1695-1700.
- Wangkheimayum S, Kumar S, Suri V. 2011. Effect of Vitamin E on sP-Selectin Levels in Pre-Eclampsia. *Indian J Clin Biochem*, 26 (2):169-171.
- Wassall HJ, Devereux G, Seaton A, Barker RN. 2013. Complex effects of vitamin E and vitamin C supplementation on in vitro neonatal mononuclear cell responses to allergens. *Nutrients*, 5 (9):3337-3351.
- Wegger I, Palludan B. 1994. Vitamin C deficiency causes hematological and skeletal abnormalities during fetal development in swine. *J Nutr*, 124 (2):241-248.
- Weiner ML, Nemec M, Sheets L, Sargent D, Breckenridge C. 2009. Comparative functional observational battery study of twelve commercial pyrethroid insecticides in male rats following acute oral exposure. *Neurotoxicology*, 30 Suppl 1:S1-16.
- West CE, Dunstan J, McCarthy S, Metcalfe J, D'Vaz N, Meldrum S, Oddy WH, Tulic MK, Prescott SL. 2012. Associations between maternal antioxidant intakes in pregnancy and infant allergic outcomes. *Nutrients*, 4 (11):1747-1758.
- Weyerstrahl T, Stauber M. 2013. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Germany: Georg Thieme Verlag KG.
- Wu D, Luo XL, Lin Y, Fang ZF, Luo XR, Xu HT, Zeng W. 2010. Effects of vitamin E on reproductive protection in pregnant mice infected with pseudorabies virus (PRV) via regulating expression of Toll-like receptors (TLRs) and cytokine balance. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 56 (6):353-363.
- Wu J, Zhang C, Pei L, Chen G, Zheng X. 2014. Association between risk of birth defects occurring level and arsenic concentrations in soils of Lvliang, Shanxi province of China. *Environ Pollut*, 191:1-7.
- Wuryastuti H, Stowe HD, Bull RW, Miller ER. 1993. Effects of vitamin E and selenium on immune responses of peripheral blood, colostrum, and milk leukocytes of sows. *J Anim Sci*, 71 (9):2464-2472.
- Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, Jiang QW. 2015. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15:246.
- Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, Smith G, von Dadelszen P, Leduc L, Audibert F, Moutquin JM, Piedboeuf B, Shatenstein B, Parra-Cabrera S, Choquette P, Winsor S, Wood S, Benjamin A, Walker M, Helewa M, Dube J, Tawagi G, Seaward G, Ohlsson A, Magee LA, Olatunbosun F, Gratton R, Shear R, Demianczuk N, Collet JP, Wei S, Fraser WD. 2010. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*, 202 (3):239 e231-239 e210.
- Yanik FF, Amanvermez R, Yanik A, Celik C, Kokcu A. 1999. Pre-eclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E levels. *Int J Gynaecol Obstet*, 64 (1):27-33.
- Yousef MI. 2010. Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. *Food Chem Toxicol*, 48 (5):1152-1159.
- Zalata A, Elhanbly S, Abdalla H, Serria MS, Aziz A, El-Dakrooy SA, El-Bakary AA, Mostafa T. 2014. In vitro study of cypermethrin on human spermatozoa and the possible protective role of vitamins C and E. *Andrologia*, 46 (10):1141-1147.

- Literatur -

- Zhang C, Williams MA, Sanchez SE, King IB, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Bazul V, Leisenring WM. 2001. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol*, 153 (6):572-580.
- Zhao Z, Reece EA. 2005. Nicotine-induced embryonic malformations mediated by apoptosis from increasing intracellular calcium and oxidative stress. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 74 (5):383-391.

9. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen der durch oxidativen Stress induzierten Zellschädigung

Abbildung 2: Histologische Veränderung von Gehirnzellen bei SVCT(+/+) und SVCT(-/-)

Abbildung 3: Antiproliferativer Effekt auf JEG-3-Zellen durch Nikotin in Abhängigkeit der Konzentration von Vitamin C, Vitamin E sowie NAC

Abbildung 4: Proliferations- sowie Sekretionsantwort von IFN- γ , IL4, IL10, und TGF- β auf Vitamin E

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige ROS im Menschlichen Körper (Schmidt et al. 2007).....	4
Tabelle 2: Pathologische Wirkungsorte von ROS bei oxidativem Stress (Schmidt et al. 2007).....	7
Tabelle 3: Antioxidativ wirksame Enzyme.....	10
Tabelle 4: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin C nach DGE (2015b)	13
Tabelle 5: Empfohlene Tagesdosis an Vitamin E nach DGE (2015a).....	17
Tabelle 6: Möglichkeiten zur Angabe der Schwangerschaftsdauer (Weyerstrahl und Stauber 2013)	20
Tabelle 7: Pathologische Befunde der WHO eines Spermogramms (Weyerstrahl und Stauber 2013)	25
Tabelle 8: Medikamente mit bekannter teratogener Wirkung (Weyerstrahl und Stauber 2013)	28
Tabelle 9: Formen der Schwangerschaftshypertonie (Weyerstrahl und Stauber 2013)	29
Tabelle 10: Einteilung von Frühgeburten nach dem Geburtsgewicht (Weyerstrahl und Stauber 2013)	30
Tabelle 11: Anzahl der Suchergebnisse bei Suche der Begriffe ‚Schwangerschaft‘ und ‚Vitamin C‘ oder ‚Vitamin E‘ in Kombination.....	35
Tabelle 12: Evidenzkriterien für verschiedene Studientypen nach dem Center for Evidence Based Medicine Oxford (Villar 2002)	36
Tabelle 13: aktuelle Studienlage zur Wirkung von Vitamin C-Supplementation auf Samenparameter von Männern mit gestörter Fertilität	39
Tabelle 14: aktuelle Studienlage zu Fertilitätsstörungen bei der Frau	42
Tabelle 15: Wirkungen maternaler Vitamin C-Defizienz während der Schwangerschaft auf fetale Organsysteme.....	46
Tabelle 16: Wirkungen von Vitamin C auf das respiratorische System Neugeborener sowie Kleinkinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten	51
Tabelle 17: Wirkungen von Vitamin C auf das neuronale System Neugeborener, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten.....	52
Tabelle 18: Effekte von Vitamin C auf neuronale sowie kardiale Schädigung des Kindes bei schwangerschaftlichem Alkoholabusus der Mutter	55
Tabelle 19: Studienlage zur Korrelation zwischen dem Niveau von Vitamin C und der Erkrankung an PE.....	56

Tabelle 20: Vitamin C als Therapie oder Prävention von PE.....	58
Tabelle 21: Kombinierte Gabe von Vitamin C und E zur Prävention von PE.....	60
Tabelle 22: Klinische Studien zur Wirkung von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate	63
Tabelle 23: In vitro-Experimente zur Wirkung von Vitamin C auf die Frühgeburtenrate	64
Tabelle 24: Effekte von Vitamin C und E in Kombination auf die Frühgeburtenrate .	65
Tabelle 25: Effekte von maternaler Vitamin C-Supplementation auf Geburt und Kleinkindentwicklung	67
Tabelle 26: Effekt des Vitamin E-Levels auf gestörte männliche Infertilität	71
Tabelle 27: Effekte von Vitamin E auf toxisch bedingte Fertilitätsstörungen beim Mann	75
Tabelle 28: Wirkung von Vitamin E in Behandlung oder Prävention von PE	78
Tabelle 29: Effekte von maternaler Vitamin E-Einnahme auf die Immunfunktion.....	81
Tabelle 30: Wirkung erhöhter Vitamin E-Einnahme während der Schwangerschaft (anhand von Fragebogen bestimmt) auf kindliches Asthma, Allergien sowie mit Keuchen assoziierte Erkrankungen	89
Tabelle 31: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin C nach DGE (2015b)	114
Tabelle 32: Empfohlene Tagesdosis für Vitamin E nach DGE (2015a).....	117

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 25. Juli 1992
Geburtsort: Schweinfurt
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang

1999–2003 Jean-Paul-Grundschule Wunsiedel
2003–2011 Luisenburg-Gymnasium Wunsiedel
07/2011 Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

Seit 10/2011 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
08-10/2014 Famulatur auf St. Lucia
seit 02/2015 Promotion im Plazentalabor der Friedrich-Schiller-Universität Jena
mit Betreuung durch Prof. Dr. med. Udo Markert
03-07/2016 Auslandsstudium in Padua, Italien
03/2017 Tropenmedizinkurs in Jena
2018 Voraussichtliche Approbation an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Udo Markert bedanken. Ich habe mich von Anfang bis Ende sehr gut betreut gefühlt. Bei Fragen nahm er sich stets Zeit und konnte mir mit seinen konstruktiven Vorschlägen und seiner netten persönlichen Art immer weiterhelfen.

Zudem gilt mein Dank den Verlagen Elsevier und MDPI sowie der Autorin Anna Capasso für die freundliche Genehmigung des Abdruckes der in meiner Arbeit verwendeten Abbildungen 2-4.

Des Weiteren gilt mein Dank Katharina sowie Margret und Hubert, welche mir durch das schnelle und sorgfältige Korrekturlesen sehr entgegenkamen.

Schlussendlich möchte ich mich bei allen bedanken, die mir in der Zeit halfen und für mich da waren. Insbesondere gilt mein Dank meinen Eltern Christoph und Christina, meinen beiden Brüdern Johannes und Florian sowie Alex, Lena und Sebastian.

Copyright

Der Abdruck der aus anderen Studien verwendeten Abbildungen 2-4 wurde durch die zuständigen Verlage bzw. Autoren freundlich genehmigt. Hierbei genehmigte Elsevier via Rightslink die Nutzung der Abb.2, die Autorin Anna Capasso die Nutzung der Abb.3 sowie MDPI die Nutzung der Abb.4.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Udo Markert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

